

**ANÀLISI DE L'ACUMULACIÓ DE RESIDUS ORGANOCOLORATS EN
TEIXIT ADIPÓS HUMÀ EN MOSTRES PROCEDENTS DEL PARTIT
JUDICIAL DE LLEIDA**

Carne Barrot Feixat
Departament de Salut Pública
Universitat de Barcelona

*Allò que esdevé a la Terra, esdevé a ells mateixos.
Nosaltres sabem que la Terra no pertany als homes,
sinó que l'home pertany a la Terra. Això ho sabem molt
bé. Totes les coses estan unides entre elles, com la sang
que uneix una mateixa família. Tot està unit*

*Missatge del Gran Cabdill Seattle al President dels
Estats Units d'Amèrica l'any 1855.*

A mesura que el treball va prenent forma voldria agrair la paciència, ajuda i recolzament que m'han proporcionat tots els companys.

En especial voldria anomenar als directors que m'han facilitat la feina i m'han aconsellat durant tot el procés Dr. Jordi To i Figueras i el Dr. Manel Camps i Surroca.

Al Dr. Jacint Corbella i Corbella, cap de la Unitat de Toxicologia per posar a la meva disposició tot el material del laboratori i els consells desinteressats que m'ha donat.

Als companys amb els quals he compartit el laboratori, tant a la facultat com a l'Hospital Clínic i que han escoltat i suportat els meus mals humors, decepcions i alegries. En especial destacar al Dr. Jesús Gómez i Catalán i la Dra. Cristina Sánchez.

Als veïns del laboratori de Medicina Legal pels bons moments i la companyia a l'hora de dinar i prendre cafè.

A la Dra. Rivera i la Dra. Martínez de Osaba del Laboratori d'hormonal de l'HPC sense les quals no hagués arribat a Toxicologia. I del personal d'aquest laboratori que m'han ensenyat els primers passos per poder-me bellugar dintre d'un laboratori.

Al personal administratiu: Lourdes Martínez, Agustina Vela i Dolors Pau, per ajudar-me en la part burocràtica i els bons moments passats.

Al Carles Serra i Bonilla per la seva ajuda per realitzar els càlculs estadístics.

I per últim a la meva família i amics que durant aquests anys han aconseguit distraurem, de tant en tant, i evitar que m'obsessionés per la feina.

A tots ells el meu més sentit agraïment.

ABREVIATURES

AHH: aril hidrocarbur hidroxilasa

CMI: Centre Medul·lar Immunològic

p,p'-DDA/DDA: àcid diclorodifenil acètic; àcid 2,2-bis(*p*-clorofenil) acètic

p,p'-DDD/DDD: *p,p'*-Diclorofenildicloroetà; 2,2-bis(*p*-clorofenil)-1,1-dicloroetà

p,p'-DDE/DDE: di(*p*-clorofenil)dicloroetà; 2,2-bis(*p*-clorofenil)-1,1-dicloroetà

p,p'-DDT/DDT: *p,p'*-diclorodifeniltricloroetà; 2,2-bis(*p*-clorofenil)-1,1,1-tricloroetà

o,p'-DDT: diclorodifeniltricloroetà; 2-(*o*-clorofenil)-2-(*p*-clorofenil)-1,1,1-tricloroetà

o,o'-DDT: diclorodifeniltricloroetà; 2,2-bis(*o*-clorofenil)-1,1,1-tricloroetà

Desv. Estd.: desviació estàndard

ECD: detector de captura electrònica

EPA: Environmental Protection Agency (USA)

EROD: O i N-deetilasa

FAO: Food and Agricultural Organization

FB: fenobarbital

FDA: Food and Drug Administration USA

FPS: síndrome fetal dels PCBs

Fr: factor de resposta

GLC: cromatografia gas-líquid

γ -GT: γ -glutamil transpeptidasa

HCB: Hexaclorobifenils

HCH: Hexaclorociclohexà

HDL: colesterol

IP₃: inositol trifosfat

M/m: mitjana

3-MC: 3-metilcolantrene

N: nombre de casos

OCDE: Organització de Cooperació i Desenvolupament Econòmic

OCN: octacloronaftalè

OCs: Organoclorats

PBB: pentabromobifenil

PCBs: Policlorobifenils

PCTB: pentaclorotiobenzè

PCDD: policlorodibenzodioxines

PCDF: policlorodibenzofurans

PCP: pentaclorofenol

ppb: parts per bilió (ng/g)

ppm: parts per milió ($\mu\text{g/g}$)
PCQ: policloroquaterfenils
PI: patró intern
RNAm: RNA missatger
RNAr: RNA ribossòmic
ROC: residus organoclorats
S-ALAT: alanina aminotransferasasèrica
S-ASAT: espartat aminotransferasa sèrica
S- γ -GT: γ -glutamil transpeptidasa sèrica
SGH: reducció del glutatió
S-GOT: glutàmic-oxalacètic transpeptidasa sèrica
SNC: sistema nerviós central
S-PCP-NAC: pentaclorofenil-N-acetol-L-cisteïna
TCDD/2,3,7,8-TCDD: 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina
TCDF: tetraclorodibenzofurà
TEF: Toxic Equivalent Factor
WHO: World Health Organization

ÍNDEX

1. Introducció.....	7
2. Plaguicides organoclorats.....	11
2.1. Introducció.....	13
2.2. Diclorodifeniltricloroetà i di(<i>p</i> -clorofenil)-dicloroetà	14
2.2.1. Característiques generals.....	14
2.2.1.1. Propietats físico-químiques.....	14
2.2.1.2. Història i legislació.....	15
2.2.1.3. Contaminació del medi ambient	16
2.2.2. Metabolisme i eliminació.....	18
2.2.3. Mecanisme d'acció.....	20
2.2.4. Efectes.....	22
2.2.4.1. Efectes aguts en humans	22
2.2.4.2. Efectes crònics en humans	22
2.2.4.3. Efectes en organismes de laboratori.....	22
2.3. Hexaclorobenzè	24
2.3.1. Característiques generals.....	24
2.3.1.1. Propietats físico-químiques	24
2.3.1.2. Història i legislació.....	24
2.3.1.3. Contaminació del medi ambient	25
2.3.2. Metabolisme i eliminació.....	25
2.3.3. Mecanisme d'acció.....	28
2.3.4. Efectes.....	29
2.3.4.1. Efectes en humans	29
2.3.4.2. Efectes en organismes de laboratori.....	31
2.4. Hexaclorociclohexà.....	31
2.4.1. Característiques generals.....	31
2.4.1.1. Propietats físico-químiques	31

2.4.1.2. Història i legislació.....	32
2.4.1.3. Contaminació del medi ambient.....	32
2.4.2. Metabolisme i eliminació.....	33
2.4.3. Mecanisme d'acció.....	35
2.4.4. Efectes.....	35
2.4.4.1. Efectes en humans.....	36
2.4.4.2. Efectes en organismes de laboratori.....	37
3. Antecedents sobre els policlorobifenils.....	39
3.1. Característiques generals dels policlorobifenils.....	41
3.2. Producció i usos.....	42
3.3. Història dels PCBs.....	44
3.4. Contaminació ambiental.....	45
3.4.1. Procedència.....	45
3.4.2. Transport i distribució.....	46
3.4.3. Degradació.....	47
3.5. Exposició dels éssers vius.....	50
3.5.1. Exposició i contaminació.....	50
3.5.1.1. Legislació sobre ingestes acceptables.....	51
3.5.1.2. Hàbits alimentaris.....	53
3.5.1.3. Monitorització dels nivells ambientals.....	54
3.5.2. Metabolisme i eliminació.....	55
3.5.2.1. Metabolisme.....	55
3.5.2.2. Eliminació.....	59
3.5.3. Bioacumulació.....	60
3.5.3.1. General.....	60
3.5.3.2. Humana.....	62
3.5.4. Toxicitat dels PCBs.....	63
3.5.4.1. Mecanismes d'acció del 2,3,7,8-tetraclocodibenzodioxina.....	63
3.5.4.2. Mecanismes d'acció dels PCBs.....	66

3.5.4.3. Quantificació de la toxicitat del PCBs.....	69
3.6. Efectes dels PCBs	71
3.6.1. Estudis en organismes de laboratori	71
3.6.2. Estudis en animals salvatges.....	76
3.6.3. Estudis en humans.....	77
3.6.3.1. Accident del Japó.....	77
3.6.3.2. Accident de Taiwan	79
3.6.3.3. Exposició laboral.....	80
3.6.4. Efectes en humans	83
3.6.4.1. Efectes en nadons	85
4. Objectius	87
5. Material i mètodes.....	91
5.1. Població estudiada	93
5.1.1. Recursos humans	94
5.1.2. Característiques geogràfiques	95
5.1.3. Recursos econòmics.....	98
5.2. Disseny de l'estudi.....	99
5.2.1. Tipus d'estudi	99
5.2.2. Característiques de la mostra poblacional	99
5.2.3. Obtenció de mostres	99
5.2.4. Variables a estudiar	99
5.2.4.1. Dades de l'individu	99
5.2.4.2. Dades de laboratori.....	99
5.3. Descripció de la mostra.....	100
5.4. Material per l'anàlisi química	104
5.4.1. Material emprat.....	104
5.4.2. Reactius	105
5.4.3. Neteja del material	106
5.5. Mètode analític	106

6.4. Distribució de la concentració de residus organoclorats	
entre les variables estudiades	147
6.4.1. Sexe	147
6.4.2. Edat.....	149
6.5. Relacions entre els residus organoclorats	151
7. Discussió.....	153
7.1. Discussió sobre els resultats de les anàlisis.....	155
7.1.1. <i>p,p'</i> -Diclorofenildicloroetà.....	155
7.1.2. β -Hexaclorociclohexà	156
7.1.3. Policlorobifenils.....	157
7.1.3.1. Potencial tòxic dels policlorobifenils.....	158
7.1.4. Hexaclorobenzè	159
7.1.5. <i>p,p'</i> -Diclorofeniltricloroetà	160
7.1.6. γ -Hexaclorociclohexà.....	161
7.1.7. Casos particulars.....	161
7.2. Relacions amb les variables estudiades.....	163
7.2.1. Edat.....	163
7.2.2. Sexe	163
7.3. Relacions entre els diferents organoclorats determinats	164
7.4. Avaluació de la contaminació amb el temps.....	166
7.5. Comparació amb altres zones i països.....	168
8. Conclusions	171
9. Annex	177
9.1. Determinacions d'organoclorats a la població de Flix	179
9.2. Anàlisi del plaguicida lindane.....	189
10. Bibliografia.....	191

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

Els progressos realitzats per l'home al llarg dels dos últims segles han representat un augment de l'explotació dels recursos naturals i un augment en la producció de productes de síntesi. La utilització d'aquests últims ha contribuït a millorar les condicions de vida, tant en l'àmbit econòmic (facilitant la feina i millorant les condicions de treball), com en l'àmbit de la salut (prevenint malalties i millorant les condicions alimentàries de la població). Alguns d'aquests productes de síntesi, en raó de la seva difícil biodegradació al medi ambient i en raó de la seva mobilitat per l'aire i l'aigua, han esdevingut productes àmpliament difosos en zones on mai no han estat utilitzats, i gaudeixen actualment d'una distribució planetària. Els cicles biogeoquímics naturals han quedat en molts casos alterats per la mobilització i emissió de grans quantitats de productes d'origen antropogènic i els mecanismes naturals de reciclatge no sempre asseguren un correcte balanç entre producció i eliminació. Això comporta una acumulació de determinats productes químics al medi ambient, que poden incorporar-se a la biomassa i a les xarxes tròfiques, induint un risc per a les plantes, els animals i, directa o indirectament, per a l'home.

Al grup de productes de síntesi hi trobem els organoclorats (OC), alguns dels quals són motiu d'estudi al present treball. L'ur principal funció, inicialment, fou com a plaguicides, amb la qual cosa col·laboraren en el control de plagues, malalties transmeses per insectes i millores a l'economia agrària. La seva utilització va ser massiva durant els anys 50 i 60 i els beneficis, tant en el camp agrícola com sanitari, indiscutibles. El principal exponent del grup va ser el DDT, del qual no pot ser menyspreada la seva contribució al combat contra la malària en molts països en vies dedesenvolupament. El desenvolupament de tècniques analítiques d'elevada sensibilitat que permetien detectar petitíssimes quantitats de residus en tot tipus de matrius va portar, a final dels anys 50, a l'evidència que els OCs es trobaven dispersos per àmplies zones del planeta i presents als teixits dels éssers vius, incloent-hi l'home. La baixa degradabilitat, tant en aigües com en terra, així com l'elevada liposolubilitat, feia que quantitats creixents d'OCs poguessin ésser detectades als teixits humans, especialment al teixit adipós. Un considerable impacte sobre l'opinió pública el produí el descobriment de notables concentracions de DDT i altres OCs a la llet de mares de poblacions que mai no havien tingut un contacte directe amb plaguicides. Els petits residus de plaguicides als aliments, junt amb la baixa capacitat de l'organisme humà per metabolitzar i eliminar els residus, era suficient per donar lloc a aquest tipus de perillosa acumulació. Això va portar a un primer pla de la recerca científica, i fins i tot de l'opinió pública mundial, la qüestió sobre els possibles efectes adversos sobre la salut que una situació com aquesta podia comportar.

El primers efectes adversos clarament associats als organoclorats foren de tipus ecotoxicològic. Es va demostrar una clara disminució del nombre d'individus a les colònies de falcons pelegrins (*Falco peregrinus*) de l'estat de Califòrnia. Els ous d'aquestes aus tenien una

clasca molt prima i un alt nombre de cries no arribaven a néixer, el que posà l'espècie en perill d'extinció. Al realitzar un estudi més exhaustiu es determinà com a causant la utilització de DDT als terrenys al voltant de la zona on residien aquests rapinyaires.

Una sèrie d'investigacions posteriors permeteren comprovar la falta d'especificitat dels OCs al moment d'actuar com a plaguicides i la seva acumulació en tot tipus d'organismes: aus, peixos, mamífers... Especialment afectats per la contaminació es trobaren els organismes situats al capdamunt de les piràmides tròfiques (per exemple aus marines).

Els possibles efectes sobre la salut humana són encara ara molt més controvertits. Diversos treballs posaren de manifest diferents efectes tòxics dels OCs als animals d'experimentació (carcinogènesi, immunosupressió, efectes reproductius), però la seva incidència real a les poblacions humanes no ha pogut ser encara avaluada correctament. Diferents episodis d'intoxicacions massives, com la del Kurdistan Turc per hexaclorobenzè (HCB) i diferents episodis d'intoxicació al medi laboral, varen posar de manifest que els OCs poden tenir també efectes adversos sobre l'home quan es troben en elevades concentracions. Però els possibles efectes subtils sobre la població general, provocats per baixes concentracions, són encara una incògnita de la ciència toxicològica.

A mesura que augmentava, durant els anys 60 i 70, la sensibilització social i mediàtica pels temes relacionats amb el medi ambient, els organismes oficials dels països industrialitzats, especialment USA i CEE, promulgaren reglamentacions sobre la utilització, producció, emmagatzemament, transport i eliminació de substàncies tòxiques o aparells que els contenien. Alguns dels OCs més utilitzats en tot el planeta, com el DDT, varen ser prohibits o fortament restringits en el seu ús. Així mateix es varen iniciar programes de seguiment i monitoratge dels nivells de contaminació ambiental i d'acumulació als teixits dels éssers vius.

Tanmateix, les restriccions de l'ús dels plaguicides OCs no va comportar una disminució en la presència ambiental d'aquests tipus de compostos donat que durant els anys 70 varen aparèixer altres substàncies de la mateixa família d'origen industrial, els bifenils policlorats (PCBs) i les policlorodibenzodioxines (PCDDs; "dioxines"). Aquests compostos presenten característiques medio-ambientals molt similars a les dels plaguicides organoclorats tipus DDT (elevada persistència, elevada capacitat de biomagnificació a les xarxes tròfiques).

Actualment, doncs, el concepte d'organoclorat (amb els estudis toxicològics i ecotoxicològics que se'n deriven) abraça, tant els plaguicides OCs clàssics com els OCs d'origen industrial (PCBs, PCDDs). En alguns casos, com l'HCB, poden tenir un origen mixt (utilització com a fungicida més presència com a contaminant industrial).

2. PLAGUICIDES ORGANOCORATS

2. PLAGUICIDES ORGANOCORATS

2.1. INTRODUCCIÓ

La utilització de productes artificials per poder prevenir les collites de plagues s'inicià durant la segona meitat del segle passat, però no fou fins a la Segona Guerra Mundial que prengué una forta expansió. El primer de tots en ser usat fou el DDT, després anaren apareixent la resta de productes de les diverses famílies. La dependència actual d'aquests tipus de productes ha estat motiu d'estudi de diversos treballs promocionats per la FAO, segons els quals la no utilització de plaguicides als diferents conreus provocaria la pèrdua del 50% de la collita¹.

La utilització indiscriminada, la resistència que algunes plagues presentaven en vers els plaguicides més antics i els efectes tòxics sobre els humans van fer que s'estimulessin els estudis sobre els diferents plaguicides, tant si es trobaven en ús com si estaven prohibits.

A l'àmbit de la salut s'observaren millores amb l'ús dels plaguicides, ja que disminuï el risc d'algunes malalties transmeses per insectes o afavorides per la presència d'altres plagues, per exemple la malària.

L'abús que es produí en la utilització d'aquests plaguicides durant els anys 40, 50 i 60, junt amb llur baixa degradabilitat i alta lipofília, els han convertit en uns dels contaminants més concentrats al medi i als organismes vius. Llur falta d'especificitat al moment d'actuar sobre les plagues ha provocat un problema a la resta d'organismes, que s'està intentant corregir amb la prohibició d'ús de plaguicides organoclorats. Però els plaguicides utilitzats amb anterioritat romanen a l'ambient i desapareixen molt lentament.

De totes formes, països amb unes collites baixes i amb un elevat nombre de malalties transmeses per insectes continuen emprant tant el DDT com altres plaguicides. Això comporta que, a través dels corrents marins, els vents, les pluges i altres medis de transport, aquests compostos puguin arribar a àrees on no és permès el seu ús. És el cas del Canadà i USA amb el DDT i el lindane. A l'Amèrica del Nord la utilització d'aquests dos plaguicides està prohibida però no així a l'Amèrica del Sud, i arriben a Nord-Amèrica a través dels corrents eòlics¹

Tot i una exposició general de la població, es poden diferenciar quatre grups de població amb un elevat risc d'intoxicació:

- Els fabricants de plaguicides
- Els fumigadors dels camps
- Els treballadors dels camps tractats
- Altres: treballadors d'edificis tractats, suïcidis i exposicions accidentals

Els plaguicides organoclorats estan constituïts per una o dues molècules derivades del ciclohexà, amb hidrògens substituïts per àtoms de clor. Les diferències entre els plaguicides radiquen en llur grandària molecular, volatilització i els efectes als organismes.

Es divideixen en 4 categories, basades en la seva estructura:

1. diclorodifeniltricloroetà (DDT) i els seus anàlegs
2. hexaclorobenzè (HCB) i els hexaclorociclohexans (HCH)
3. ciclodiens i llurs anàlegs
4. toxafens

Aquests grups es diferencien entre ells, i també dins del mateix grup, per les dosis tòxiques, l'absorció dèrmica, l'acumulació al greix, el metabolisme i l'eliminació. Els símptomes són remarcablement semblants dintre d'una espècie. En canvi, entre els distints animals hi ha diferències interespecífiques.

De tots ells, ens centrarem en les dues primeres categories, el DDT i anàlegs, i l'HCB i el grup dels HCHs. El motiu és el tractar-se dels plaguicides més abundants als individus de la zona del pla de Lleida, segons estudis realitzats anteriorment en aquest mateix laboratori ².

2.2. DICLORODIFENILTRICLOROETÀ I DI-(*p*-CLOROFENIL)-DICLOROETÈ

2.2.1. CARACTERÍSTIQUES GENERALS

2.2.1.1 Propietats físiques i químiques

Químicament, el diclorodifeniltricloroetà (DDT) (veure figura 2.1.) és un producte molt resistent a l'oxidació, a l'atac dels àcids i de les bases, a la fotòlisi i a la degradació metabòlica. Té un caràcter hidròfob, amb molta afinitat pels dissolvents orgànics i els compostos lipídics.

La seva fórmula empírica és $C_{14}H_9Cl_5$, amb un pes molecular de 354,5 u.m.a.

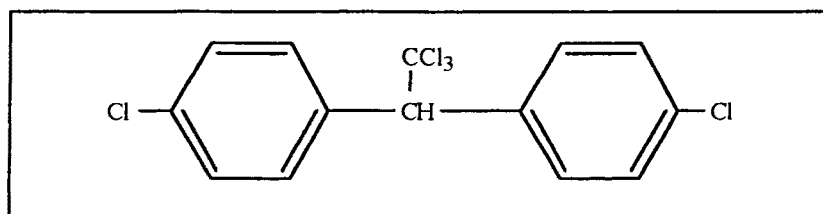


Figura 2.1. Diclorodifeniltricloroetà (DDT)

El DDT es fabrica per la condensació de clorobenzè amb tricloroacetaldehid en presència d'àcid sulfúric. S'obté una barreja de tres productes: *p,p'*-DDT; *o,p'*-DDT i *o,o'*-DDT. El

plaguicida el constitueixen una barreja dels tres compostos, malgrat que el *p,p'*-DDT és el que té efectes insecticides superiors¹.

Dintre del grup dels derivats del DDT destacarem el DDE [di(*p*-clorofenil)dicloroetà], com a principal metabòlit, de tal forma que als organismes el que s'acumula principalment és el DDE, malgrat que també es troben restes de DDT i, en quantitats molt petites, de DDD (diclorodifenildicloroetà) (figura. 2.2.).

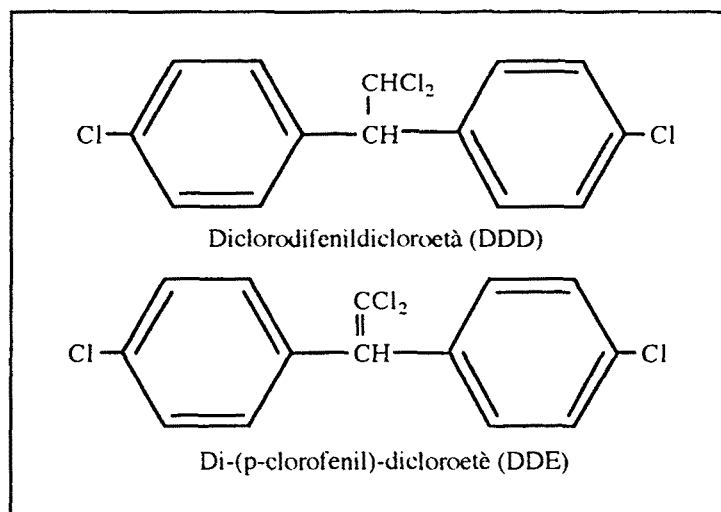


Figura 2.2. Derivats del DDT

El DDE també el trobem com a impuresa als plaguicides que contenen DDT.

El DDE serà també motiu d'estudi al present treball. Les seves característiques físico-químiques són molt semblants a les del DDT: insoluble en aigua, molt soluble en dissolvents orgànics i una baixa degradabilitat. La seva fórmula empírica és $C_{14}H_9Cl_4$ i el pes molecular és de 318.92 u.m.a.

2.2.1.2. Història i legislació

El DDT fou sintetitzat per primera vegada l'any 1874 per Zeidler, però no fou fins al 1939 que es descobrí la seva eficàcia com a insecticida. Fou patentat com a tal l'any 1942.

Durant la Segona Guerra Mundial s'estengué l'ús del DDT com a plaguicida aplicat sobre la pell humana per controlar la presència de pols i altres insectes, així com les malalties que transmeten, com poden ser la malària i el tifus.

A l'àmbit econòmic també comportaren una millora en el rendiment de les collites. S'evità que la presència de plagues permetés perdre una bona part de les collites i s'afavorí la presència i obtenció d'aliment per a tota la població.

Com ja s'ha comentat anteriorment, les intoxicacions per organoclorats foren detectades als anys 50 en una colònia d'ocells americans (*Falco peregrinus*), els quals patiren una disminució dràstica en el nombre d'individus. En examinar les possibles causes es determinà uns nivells elevats de DDT. També es detectaren unes quantitats importants de DDT i DDE als animals que habitaven als Pols, concretament foques i ossos polars.

L'actuació no específica d'aquests productes, la resistència que alguns insectes començaven a presentar en front al plaguicida, i l'acumulació a l'home provocaren que als anys 60 es restringís el seu ús i es tendís a substituir-lo per altres menys estables, com són els organofosforats i els carbamats.

Suècia fou el primer país que prohibí la utilització de DDT al 1970, darrere seguiren un elevat nombre de països.

La FAO/WHO (Food and Agricultural Organization / World Health Organization) establí, al 1984, el límit màxim ingerit permès del DDT i els seus metabòlits en: 0,02 mg/dia/Kg de pes³.

A l'Estat Espanyol l'ús de DDT com a plaguicida està restringit des de 1971, i totalment prohibida la seva utilització des del desembre de 1975, encara que l'ordre no entrà en funcionament fins l'1 de gener de 1977. Malgrat tot, aquesta restricció queda sense efectes en casos especials, com el control d'algunes plagues i la utilització d'anàlegs del DDT com el dicofol, acaricida de toxicitat moderada que pot contenir fins a un 10% de DDT⁴.

2.2.1.3. Contaminació del medi ambient

El DDT fou utilitzat com a fumigant en conreus i cases particulars. El sòl, per tant, rebé grans quantitats d'aquest producte o dels seus derivats. Tant sols a l'Estat Espanyol, durant el 1969 es produïren unes 2.000 Tm de DDT que després s'empraren pels diferents tractaments de collites⁵.

Estudis realitzats sobre sòls determinaren que els terrenys amb més material putrefacte absorben més DDT que els sòls arenosos. La fracció húmida del terreny era la que en contenia un grau més elevat, per tant els terrenys on aquesta fracció era més gran eren els més propensos a acumular DDT. Els microorganismes de l'humus serien els principals responsables de retenir-lo i, en part, de començar a metabolitzar-lo cap a DDE, amb la qual cosa es produiria l'acumulació dels dos productes. La semivida del DDT en el sòl és aproximadament d'entre 5 i 8 anys i el 90% del producte ha desaparegut als 25 - 40 anys .

Des del sòl el DDT passaria a l'aigua i d'aquí seria distribuït cap a altres zones. L'aire, sobre tot el vent, es convertiria en un altre medi de transport. Aquests dos medis, entre altres, permetrien que es trobés el DDT i els seus derivats en zones tan remotes com són els Pols i alta

mar, llocs on ningú no ha emprat plaguicides de forma directa i, en canvi, s'hi han trobat organismes amb residus (per exemple: foques i balenes).

Les plantes actuarien com a segrestadors del DDT, però llur importància és molt baixa pel poc metabolisme i absorció. Plantes com l'alfals i la soja no arriben a transmetre el DDT a les fulles i només es troba com a element traça en vegetals com la pastanaga de conserva, raves i naps ³.

El DDT i els seus metabòlits es detecten en major o menor quantitat en tots els aliments. La "Codex Alimentari Commission" establí uns valors màxims permesos de DDT i metabòlits als aliments (taula 2.1.).

Taula 2.1. La "Codex Alimentari Commission" estableix la quantitat màxima de DDT i metabòlits per residu de greix.

Aliment	Concentració de DDT
Greix de la carn	5 mg/Kg
Fruites i vegetals	1 mg/Kg
Ous	0,5 mg/Kg
Cereals	0,1 mg/Kg
Llet	0,05 mg/Kg

Requadre extret de IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans Vol 53 Occupational exposure in insecticides application and some plaguicides (Fragment) ³

Els valors màxims permesos als diferents aliments a l'Estat Espanyol es descriuen en la taula 2.2.

Taula 2.2. Límits residuals de DDT en aliments a l'Estat Espanyol

Aliment	Concentració de DDT
Cafè, espècies, tè i productes semblants	1,0mg/Kg
Fruita i vegetals (excepte patates)	0,1 mg/Kg
Patates i altres plantes	0,05 mg/Kg

Requadre extret de IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans Vol 53 Occupational exposure in insecticides application and some plaguicides ³

Els organismes aquàtics són susceptibles d'acumular el DDT amb facilitat a causa de la seva liposolubilitat i pels efectes de biomagnificació dintre de la cadena alimentària. A mesura que el nivell tròfic augmenta la concentració també augmenta. Sent com és l'home el punt final de moltes cadenes, és lògic pensar en la nostra pròpia acumulació als teixits. D'aquesta forma ens transformem en les nostres pròpies víctimes per la contaminació del medi.

2.2.2. METABOLISME I ELIMINACIÓ

El DDT i els seus metabòlits s'absorbeixen per totes les vies: respiratòria, digestiva i dèrmica.

Per travessar les parets del tracte gastrointestinal són embolcallats per molècules lipídiques. Es transporten associats a albúmina i α -globines. La seva distribució als diferents teixits depèn del flux sanguini, de la massa de teixit i de la dosi.

El metabolisme del DDT es considera molt semblant en totes les espècies, sense exceptuar els humans.

La degradació del DDT ja s'iniciaria, en una petita part, al tracte gastrointestinal gràcies a la flora existent al mateix. El bacteri *Aerobacter aerogens*, pertanyent a la flora intestinal, ha mostrat tenir una certa capacitat per degradar el DDT a DDE.

Es consideren dues rutes de metabolització: la decloració, per la qual donaria DDD i finalment DDA (àcid diclorodifenil acètic), i la deshidrocloració que donaria lloc a la formació de DDE, producte molt estable, que té més tendència a acumular-se que no pas a transformar-se en DDA per a ser eliminat.

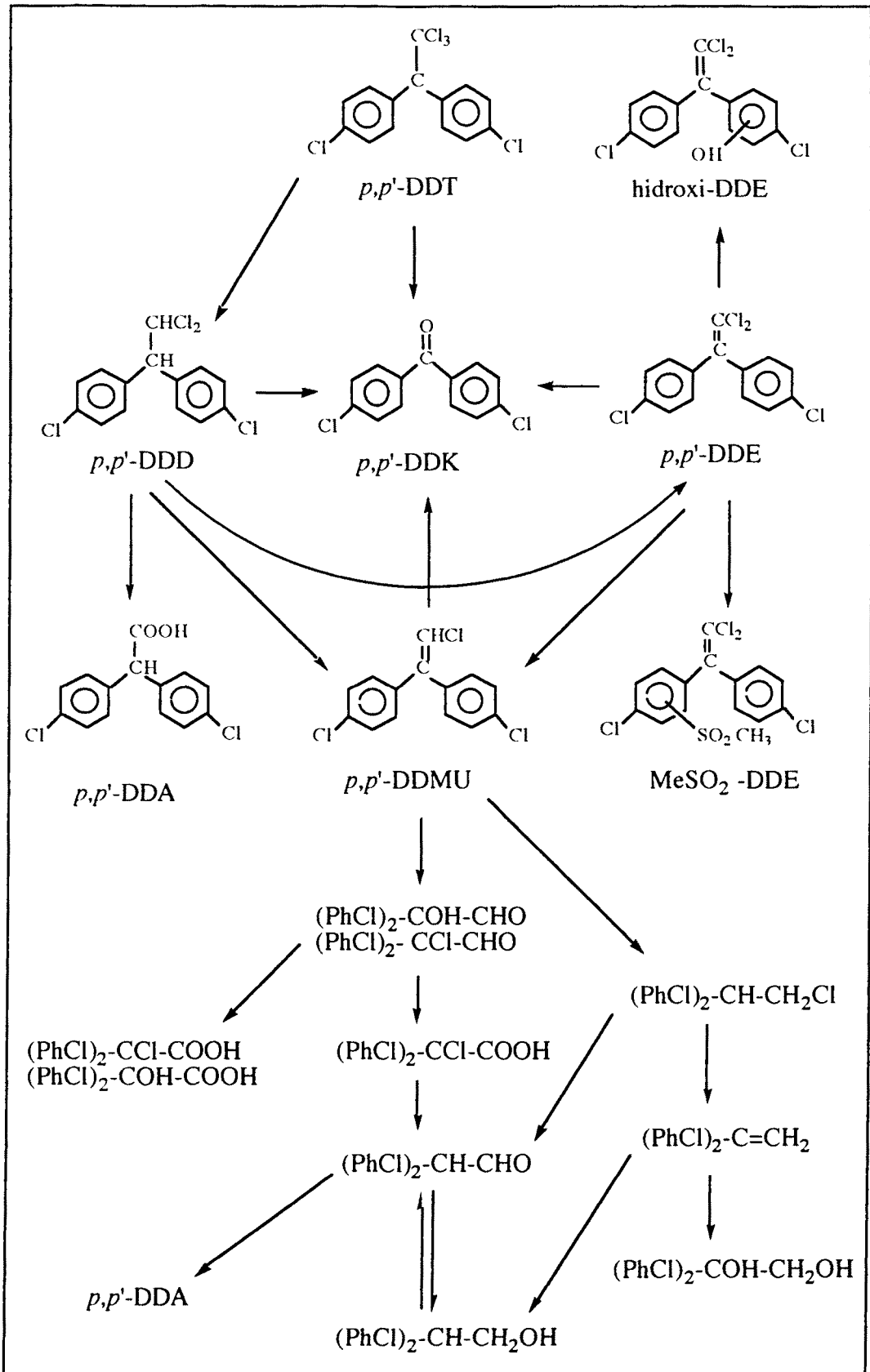
A l'interior de l'organisme, els enzims del sistema citocròmic P450 del fetge serien els principals encarregats de transformar el DDT cap a molècules més solubles com el DDA (figura 2.3.).

La formació de DDE es pot donar per dues vies. En una estaria implicat l'enzim DDT-deshidroclorinasa i a la segona no hi hauria involucrat cap enzim. A la primera via la DDT-deshidroclorinasa tindria una dependència del glutatió.

Totes les espècies presenten un important emmagatzemament de DDE com a metabòlit del DDT a excepció dels micos macaco de la Índia (*Rhesus rhesus*), en el qual la procedència de DDE té vies diferents³.

Humans, que per diverses circumstàncies estigueren exposats a diferents quantitats de DDT, mostraren uns nivells de DDA en orina relacionats amb els nivells de DDT als quals estigueren exposats.

La semivida del DDT varia per cada espècie, a la taula 2.3. es pot veure el temps que algunes espècies de laboratori tarden a reduir a la meitat els nivells de DDT. Cadascuna té unes característiques que li permeten metabolitzar-lo a diferent velocitat.



p,p'-DDA àcid 2,2'-bis(*p*-clorofenil) acètic *p,p'*-DDK bis(*p*-clorofenil) cetona *p,p'*-DDMU 1-cloro-2,2'-bis(*p*-clorofenil) etè PhCl- *p*-clorofenil MeSO₂- metil sulfonat

Figura 2.3. Metabolisme del DDT ³

Taula 2.3. Semivida del DDT segons els experiments al laboratori

Espècie	Vida mitja
Gossos	1 mes
Gallines	2 mesos
Micos	3 mesos
Rates	5 setmanes

Requadre extret de IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol 53. Occupational exposure in insecticides application and some plaguicides³

Alguns dels productes intermediaris del metabolisme del DDT per la ruta del DDE inclouen cadenes amb grups epoxi. Els metabòlits amb aquests anells (arenòxids) possiblement provocarien la formació dels compostos DDE metilsulfonats. Experiments realitzats amb rates permeteren detectar un compost fenòlic com a metabòlit del DDE i presència de DDE en orina, femta i fetge.

La via metabòlica del DDT cap a DDD donaria lloc a la formació de radicals lliures i àcid clorhídric. Els intermediaris, es postula, poden unir-se covalentment a les macromolècules cel·lulars³

Els hàsters sembla que promoguin el metabolisme del DDT més que no pas els ratolins i, a més, acumulen menys DDE que no pas aquests últims. Una altra curiositat és la falta de producció de DDE per part dels macacos de la Índia (*Rhesus rhesus*) sotmesos a dietes amb DDT. Però, en canvi, si se'ls sotmet a dietes riques en DDE l'emmagatzemen igual que la resta d'espècies³.

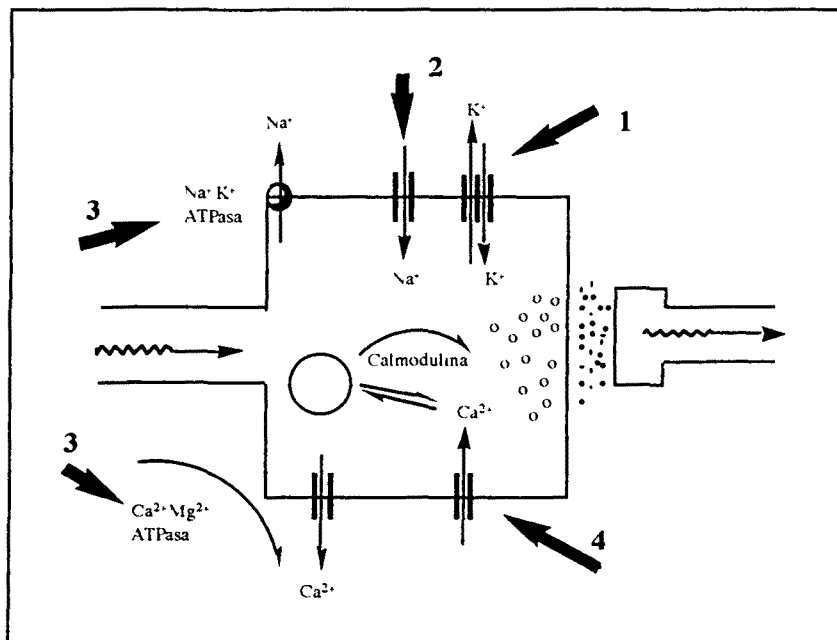
L'eliminació dels metabòlits del DDT es dona preferentment per la bilis.

2.2.3. MECANISME D'ACCIÓ

Els estudis de l'acció del DDT i els seus derivats sobre insectes i mamífers exposats permeten detectar l'aparició de seqüències periòdiques i persistents d'atacs de tremolors o convulsions. Aquests atacs suggereixen que estiguin produïts per descàrregues repetitives a les neurones. Una segona observació a tenir en compte és que aquests atacs repetitius estan iniciats normalment per un estímul tàctil o auditiu, sembla que el sistema nerviós sensitiu està molt més sensible als estímuls. En examinar els esdeveniments del potencial elèctric de les neurones es comprova un augment del període de caiguda del potencial, llavors la membrana roman parcialment repolaritzada sent en aquest moment extremadament sensible a petits estímuls fins que recuperi la despolarització.

En aquesta manca de comunicació entre cèl·lules estaria implicada la inhibició sobre el canal de sodi sensible a la diferència de voltatge. Es proposen quatre formes possibles d'actuació del DDT (figura 2.4.):

1. Reduir el transport del ió potassi a través dels porus. A nivell de la membrana neuronal el DDT afectaria la permeabilitat dels ions potassi, reduint-ne el transport a través dels porus de la membrana cel·lular.
2. Inactivant el tancament del canal del ió sodi. L'obertura del canal té lloc d'una forma normal. En canvi, el tancament es produeix a una velocitat més lenta per la presència del DDT.
3. Inhibint l'adenosina trifosfatasa, particularment l'associada a Na^+ - K^+ i a Ca^{2+} - Mg^{2+} , la qual juga un important paper en la repolarització de les neurones.
4. Inhibint l'habilitat de la calmodulina per transportar els ions Ca^{2+} essencials per a l'alliberament dels neurotransmissors.



Mecanismes d'acció del DDT 1 Reduint el transport del ió potassi a través dels porus 2 Inactivant el tancament del canal del ió sodi. 3 Inhibint les ATPases Na^+ - K^+ i Ca^{2+} - Mg^{2+} 4 Actuant sobre la relació calci-calmodulina i la seva unió a l'alliberament de neurotransmissor Reproducció del llibre de Casarettes⁶

Figura 2.4. Mecanisme d'acció del DDT

Repetides dosis de DDT incrementen l'activitat dels enzims hidroxilasa, O-demetilasa, dehidroclorinasa i la γ -glutamil transferasa a diferents nivells.

El DDT a dosis elevades no provoca als hepatòcits les adaptacions o canvis normals, com són un augment del reticle endoplasmàtic llis i l'activitat microsomal. En canvi, els provoca

lesions. La diferència per provocar lesions o adaptacions es considera deguda a una dosi llindar que evitaria el funcionament dels enzims.

2.2.4. EFECTES

2.2.4.1. Efectes aguts en humans

No es coneix cap episodi d'intoxicació massiva per DDT. Tampoc no són freqüents els casos d'intoxicacions agudes. La relativa mala absorció dèrmica ho ha afavorit. La major part d'intoxicacions s'han produït per ingesta accidental o voluntària.

Els efectes més visibles són a nivell dels nervis sensitius i motors. Es tradueixen en problemes en l'equilibri, hipersensibilitat als estímuls externs (llum, tacte, so,...), irritabilitat, convulsions, tremolors, aprensió i parestèsia lingual, labial i facial.

2.2.4.2. Efectes crònics en humans

Els casos d'intoxicacions cròniques, exposicions durant llargs períodes a concentracions molt altes, s'associen a:

1. Concentracions altes de DDT es correlacionen amb un baix pes dels nadons³.
2. Al DDE se li sospita una marcada acció estrògena, però no s'ha pogut demostrar. Relacionat amb aquesta acció se li atribueix una possible activitat cancerígena mamària, malgrat que encara s'està discutint^{7,8}.
3. Efectes neurològics: pèrdues de pes, anorèxia, una lleugera anèmia, tremolors, debilitat muscular, hiperexcitabilitat, ansietat i tensió nerviosa⁶.
4. En analitzar plaques d'ateroma s'ha detectat la presència de DDT. Es suggereix la possibilitat que les lesions vasculars en alguns casos estiguin afavorides per l'acumulació a les parets dels vasos de productes contaminants del medi⁶.
5. Increment dels nivells sèrics de triglicèrids, colesterol i l'activitat de la γ -glutamil transferasa³.

Les intoxicacions per DDT, i organoclorats en general, es caracteritzen per ser reversibles i completament recuperables un cop es deixa d'estar en contacte amb el tòxic.

2.2.4.3. Efectes en organismes de laboratori.

A nivell experimental s'ha pogut comprovar:

1. La intoxicació amb DDT provoca afeccions al sistema nerviós central amb resultat de mort als pitjors casos, sobre tot a causa d'aturades respiratòries³.
2. Rates exposades a DDT incrementen l'activitat d'hidroxilació i glucuronització hepàtica microsomal de drogues i fàrmacs³.
3. L'isòmer *o,p'*-DDT presenta activitat estrogènica en rates, mentre la resta d'isòmers del DDT, o els seus derivats, no la presenten o és molt baixa³.
4. A nivell experimental s'ha relacionat el DDT amb activitats uterotròpiques⁶.
5. El DDT estimula l'activitat de la proteïna C-quinasa en cultius de cèl·lules de ratolí, en canvi, no s'ha detectat en cèl·lules d'hàsters V79³.
6. Als ocells, tant a nivell de laboratori com a nivell d'aus salvatges, el DDT té un efecte sobre el dipòsit de calci a la clasca dels ous. En disminueix l'aportació i, per tant, també el pes de l'ou³.
7. Als estudis realitzats amb rates, ratolins, gossos, conills i aviram en general s'han observat dificultats en el desenvolupament fetal i la reproducció³.
8. A nivell de laboratori no s'ha evidenciat relacions entre el DDT o el DDE i les aberracions cromosòmiques, amb la qual cosa s'arriba a la conclusió que no són productes genotòxics⁶.
9. A nivell de rosegadors, una intoxicació per DDT augmenta la incidència de càncers hepàtics. En humans no s'ha pogut relacionar amb un augment de tumors, per la qual cosa se'l considera un producte del grup 2B (possible carcinogen en humans i segur en animals de laboratori). Es trobaria dintre dels cancerígens epigènics^{3 6}.
10. Tant el DDT com els seus metabòlits indueixen una gran diversitat d'enzims microsomals hepàtics en rosegadors i primats, entre els quals estarien els del sistema citocròmic P450³.
11. Variacions patològiques al fetge: alteracions a l'activitat dels enzims oxidants; a dosis més altes es produeixen necrosis de centres lobulars i alteren els centres actius de la γ -glutamiltanspeptidasa, augmentant-ne la seva activitat³.
12. Les diferències entre espècies, dels enzims que constitueixen els diferents sistemes enzimàtics podrien contribuir a la diferent tolerància de cada espècie vers el DDT i els seus derivats³.
13. Animals nomenats exposats a DDT presenten alteracions al metabolisme de la testosterona a nivell hepàtic, sense alterar els nivells circulants o la síntesi³.

14. Pollastres exposats a DDT mostren una disminució dels nivells d'immunoglobulines M i G, malgrat que el nombre d'anticossos específics sigui normal. A més a més, també en resulta una disminució dels centres germinals induïbles per antígens, atròfia del timus i supressió del Centre Medul·lar Immunològic (CMI) ⁶.
15. Disfuncions hormonals: la inducció dels enzims microsomals hepàtics juga un important paper en el metabolisme de les hormones tiroïdals, arribant de forma directa o indirecta a provocar problemes de fertilitat o reproductors. En animals de laboratori s'han observat unes malformacions morfològiques: hipertròfia dels hepatòcits i dels seus orgànuls (mitocòndries, proliferació del reticle endoplasmàtic llis, formació de cossos i necrosis centrolobulars) ⁶.
16. Femelles de rates exposades a DDT abans de l'embaràs desenvolupen fetus amb un baix pes corporal i/o del cervell, fins i tot en algun cas s'arriba a la mort fetal. El que no es detecta en cap cas són malformacions ⁶.

2.3. HEXACLOROBENZÈ

2.3.1. CARACTERÍSTIQUES GENERALS

2.3.1.1. Propietats físico-químiques

L'hexaclorobenzè (HCB) és un compost sintètic de difícil degradació i, igual que el DDT i el DDE, té un caràcter lipòfil que facilita la seva acumulació als teixits dels diferents éssers vius, sobre tot en aquells amb un elevat contingut lipídic.

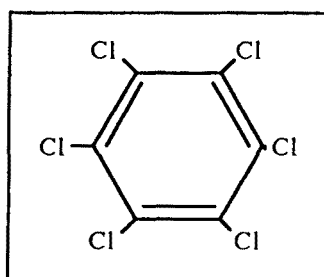


Figura 2.5. Hexaclorobenzè

La seva fórmula consta d'un grup benzè on els hidrògens han estat substituïts per clors (C_6Cl_6). El seu pes molecular és de 284,8 u.m.a.

2.3.1.2. Història i legislació

L'hexaclorobenzè es sintetitzà per primera vegada a finals del segle passat. La seva activitat com a plaguicida fou descoberta pel suís Mueller cap als anys 20 i es començà a comercialitzar

industrialment a partir de la Segona Guerra Mundial. Durant els anys 40, 50 i 60 s'utilitzà com a fungicida per conservar el gra. Al 1975, es prohibí la seva utilització a l'Estat Espanyol, malgrat que la llei no entrà en vigor fins al 1977. Altres usos de l'HCB foren a la pirotècnia i l'artilleria, tot i que mai no s'ha documentat de forma escrita; com a conservant de la fusta, sense confirmació de les indústries; o com a agent dispersant a la fabricació de pneumàtics⁹.

Com s'ha indicat al paràgraf anterior, la utilització d'HCB està prohibida, així com la seva fabricació. Però s'ha confirmat la seva presència com a impuresa en 5 plaguicides i com a subproducte de 5 reaccions industrials, com pot ser la fabricació de pentaclorofenol. Però, no es descarta la seva presència en altres reaccions. Altres fonts de formació serien els processos de dechloració dels incineradors municipals, de les serradures de la fusta i la cloració de l'aigua¹⁰.

Com a conseqüència de les diferents activitats industrials al 1986, es calculava en 4.130 Tm la quantitat d'HCB sintetitzada durant aquell any. El 77% procediria de la fabricació de dissolvents clorats com el tetracloroetilè, el tetraclorur de carboni i tricloroetilè¹¹.

2.3.1.3. Contaminació del medi ambient.

Els factors que contribueixen a la contaminació del medi són els mateixos que pel DDT (la baixa degradabilitat, el caràcter lipòfil i l'ús indiscriminat, entre altres). A més a més, el que es trobi com a subproducte de diversos processos industrials dificulta un control sobre la seva producció.

Per evitar la contaminació per HCB es controlen les deixalles i aigües residuals que el contenen. S'intenten eliminar per diferents mètodes. Un primer mètode consistiria en l'eliminació biològica: es pretén confinar l'HCB a la fase biòtica de les aigües residuals. Un segon mètode seria per incineració de la major part de les deixalles contaminades i soterrament de la resta¹¹. Altres formes d'eliminar-lo es basarien en les seves propietats físiques i químiques: la fotòlisi en aigua o hexà, però és lenta; la hidròlisi oxidativa, però té poc efecte; i la capacitat d'adsorbir-se fortament a sòls i sediments, però es volatiliza amb certa rapidesa cap a l'aigua i d'aquesta cap a l'atmosfera on la fotòlisi és el procés dominant de degradació¹².

En la distribució dels HCBs intervenen els factors climàtics i els corrents de rius, mars i oceans, de la mateixa manera que afecten la resta de plaguicides.

2.3.2. METABOLISME I ELIMINACIÓ

Les principals vies d'entrada dels compostos a l'organisme són: sistema digestiu, sistema respiratori i a través de la pell. La via digestiva és la principal via en la població general; en canvi, la respiratòria i la dèrmica prenen importància als treballadors de fàbriques de clorats, i

als habitants de les zones pròximes a la fàbrica; és el cas de la població de Flix, motiu d'un recent estudi sobre l'HCB en aquesta població (annex 1²⁰).

Un cop els organoclorats arriben a la sang s'uneixen a les proteïnes i són transportats cap als teixits. La seva distribució per l'organisme ve determinada pel volum del teixit, afinitat i velocitat de perfusió. Seguint aquests criteris, els òrgans i teixits amb més concentració en organoclorats són: el fetge -una alta perfusió-; els músculs -un volum elevat- i els teixits rics en greix -una alta afinitat-. De totes formes, la concentració d'HCB als diferents teixits és proporcional a la càrrega total del cos i a les diferents fraccions teixit/sang.

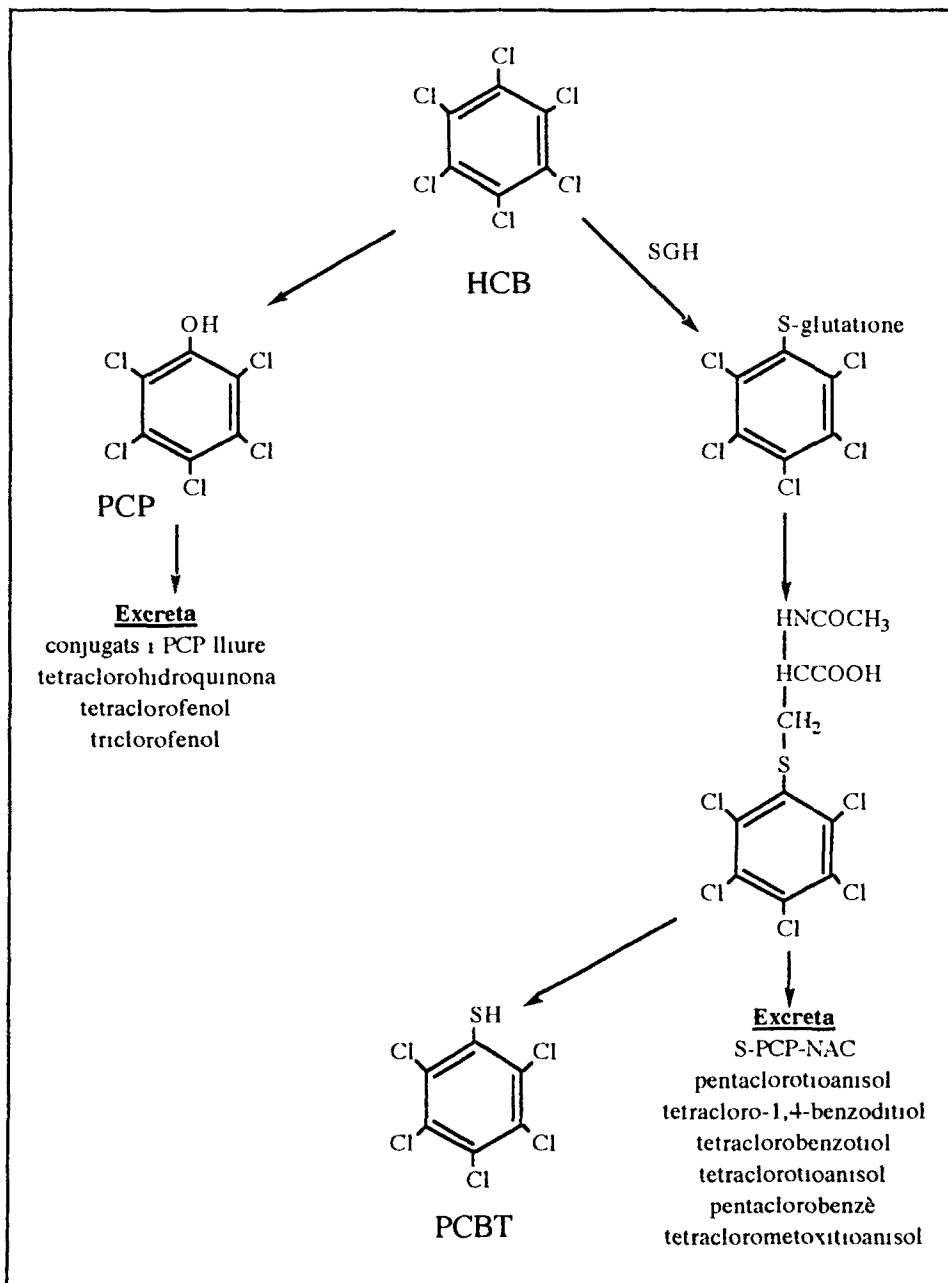
Experiments realitzats en rates prenyades mostraren una baixa transferència d'HCB als fetus. Però durant la lactància es detectà una gran mobilitat cap a la descendència. Segons aquesta observació es planteja la hipotesi que les dones embarassades exposades a HCB transferirien a la descendència el plaguicida a través de la llet materna, de la mateixa forma observada a les rates. Això comportaria un augment en el nombre de morts entre els nadons de mares exposades a HCB ¹³. Aquesta hipòtesi fou confirmada més tard en analitzar la llet materna en mares de diferents zones geogràfiques afectades per l'HCB ^{14,16}.

Les principals vies d'eliminació de l'HCB són: femta, orina, llet materna i cera ^{17, 18}. D'entre tots aquests medis els que tenen un percentatge més elevat de lípids contenen més HCB en la seva forma invariant, mentre la resta conté més metabòlits.

G. Koss, A. Reuter i W. Koransky ¹⁹ experimentaren amb rates i observaren a l'orina una quantitat més elevada de metabòlits sulfurats que de metabòlits fenòlics. Actualment es defineixen dues vies metabòliques per l'HCB. No es descarta la possibilitat que n'existeixin altres, però fins ara les definides són:

* La via oxidativa: empraria enzims localitzats al fetge, pulmó i ronyó associats al sistema citocrom P450 i que dependrien del NADPH. Per aquesta via els productes finals detectats fins ara en rates són el pentaclorofenol (PCP), la tetraclorohidroquinona i diversos compostos tetra- i tri-clorofenols no determinats. De tots ells als humans s'ha pogut identificar el PCP lliure i conjugat, el tetraclorofenol i el triclorofenol (annex 1 ²⁰).

* La via dels conjugats sulfurats: diversos estudis corroboren la presència d'aquesta segona via en rosegadors ^{20, 21}. Es basaria en la conjugació d'HCB amb glutatió i el posterior trencament dels residus glicina i glutamat donant lloc al pentaclorofenil-N-acetil-L-cisteïna. Una part s'elimina com a tal i l'altra part es transforma a pentaclorobenzotiol (PCBT), pentaclorotioanisol, tetracloro-1,4-benzoditiol i altres metabòlits menors pel trencament de l'enllaç C-S (figura 2.5.).



SGH reducció del glutatí S-PCP-NAC pentaclorofenil-N-acetil-L-cisteina, PCBT pentaclorobenzenetiol, PCP pentaclorofenol

Figura. 2.5. Metabolisme de l'HCB ²⁰

Estudis realitzats a la població de Flix (Conca de Barberà - Tarragona) exposada a HCB, com a conseqüència de la indústria de productes clorats existent a la població, han mostrat que a les persones la via oxidativa té poca incidència, en front de la formació de metabòlits sulfurats. Amb els resultats obtinguts es formulen la hipotesis sobre diferents formes d'eliminació segons el sexe: els homes realitzarien un metabolisme sulfurat més eficaç que les dones i això es traduiria en una càrrega corporal superior a les dones ²⁰.

En un estudi similar realitzat amb rates, es detectaren diferències entre les excrecions segons el sexe ^{22 23}. En aquest cas eren les femelles les que eliminaren uns nivells superiors de PCBT.

Altres experiments, on a les rates se'ls subministrà pentacloronitrobenzè o PCBT directament, també presentaren diferències en l'excreció entre els dos sexes. Això ens dóna una idea de què la variació es trobaria a nivell renal i no en una diferent velocitat de metabolització entre els dos sexes ²⁰.

En prosseguir els estudis sobre la població de Flix s'analitzà la presència de metabòlits i HCB invariant a la femta. El resultat fou una baixa excreció dels metabòlits per aquesta via i en canvi uns nivells alts del producte no metabolitzat. L'HCB arribaria a la femta a través de la transferència directa a l'intestí i no per la via biliar. Amb els resultats obtinguts la via fecal pren un important paper en l'eliminació del producte en front del metabolisme ²⁴.

2.3.3. MECANISMES D'ACCIÓ

L'HCB es considera un organoclorat capaç d'induir tant els enzims P450 induïbles pel fenobarbital com els del 3-metilcolantrene.

Les darreres investigacions sobre el mecanisme d'acció de l'HCB ²⁵ apunten cap a una acció directa del producte més que a una acció per part dels metabòlits. Probablement l'acció porfirinogènica de l'HCB sigui conseqüència de la inducció de determinats isoenzims P450. Una inducció prolongada del citocrom P450, com la que es pot produir en cas de dosis internes altes d'un tòxic altament liposoluble i de semivida llarga com l'HCB, podria afavorir la generació de radicals lliures de l'oxigen. Aquest "stress" oxidatiu introduiria canvis al metabolisme hepàtic del ferro i conduiria d'alguna manera, encara no ben entesa, a una inhibició de la uroporfirinogen descarboxilasa i desencadenaria la porfíria hepàtica. Aquesta teoria es troba afavorida per diversos indicis:

- 1) Altres productes químics d'estructura semblant, com els PCBs o TCDD, tenen el mateix efecte porfirinogènic que l'HCB. No hi ha metabòlits comuns que expliquin un efecte degut al metabolisme, però si són tots ells potents inductors de les mateixes isoformes P450.
- 2) El ferro té un potent efecte sinèrgic amb l'HCB pel que fa a la capacitat porfirinogènica. Augmenta extraordinàriament l'efecte de l'HCB i també el de TCDD i PCBs, per la qual cosa se suposa que respon a un procés comú en què intervenen els radicals lliures de l'oxigen, la generació dels quals, com és ben sabut, augmenta en presència de ferro. Aquesta participació del ferro és crítica també pel que fa al càncer. Ratolins tractats amb HCB i ferro presenten una incidència de tumors molt més elevada que la que presenten els ratolins tractats només amb HCB ^{25, 26} o els afectats per porfíria ^{27, 28}

Pels autors H. Merk, K. Bolsen, R. Lissner i G. Goerz ²⁹ la capacitat cancerígena de l'HCB vindria donada d'una forma indirecta. El mecanisme d'acció estaria relacionat amb la influència

sobre la proporció d'isoenzims i/o l'activitat del citocrom P450. Aquesta intervenció n'afectaria el metabolisme dels hidrocarburs policíclics, com per exemple el del benzo-[α]-pirene, facilitant la formació de metabòlits altament reactius, responsables directes de la formació de tumors en diversos òrgans.

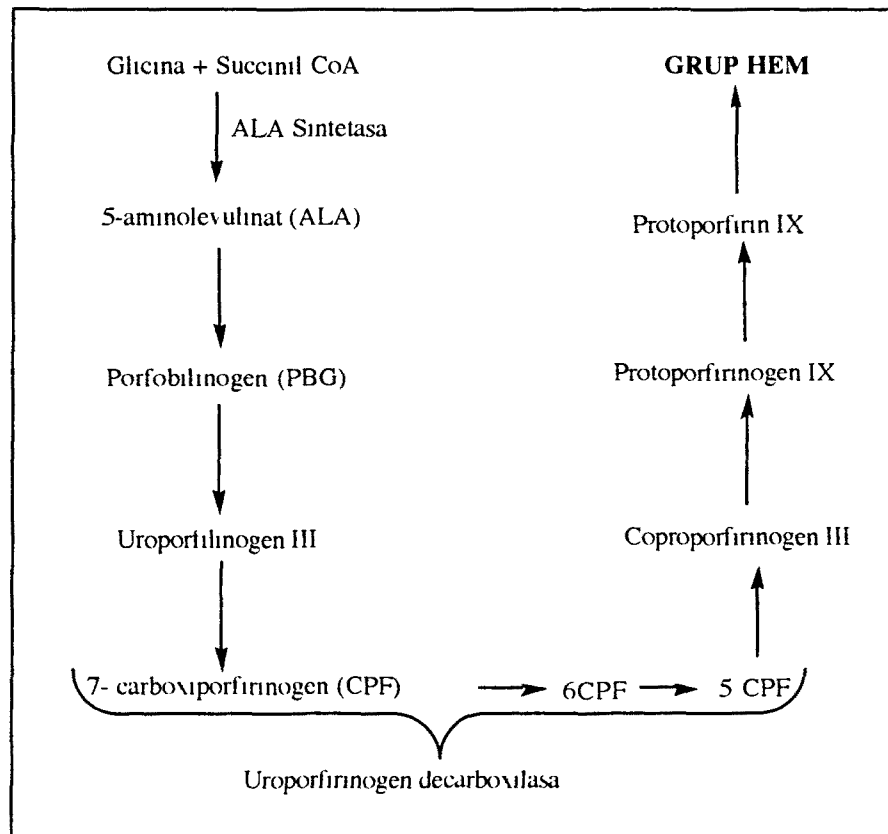


Figura 2.6. Metabolisme porfíric

2.3.4. EFECTES

2.3.4.1. Efectes en humans

L'episodi d'intoxicació esdevingut al Kurdistan Turc entre 1955 i 1959 proporcionà informació sobre alguns dels símptomes causats per l'HCB. El detonant fou la presència d'una gran quantitat de malalts amb un quadre clínic caracteritzat per butllofes dèrmiques, epidermiòlisi, infeccions amb ferides pigmentades al cicatritzar, alopecía, fotosensibilitat cutànea, hepatomegàlia, alteracions funcionals del fetge, orina de color vinós, dolors musculars, parestèsies i augment de la grandària de la tiroides. Aquest conjunt de símptomes rep el nom de porfíria clàssica tarda. En alguns casos s'arribà fins i tot a la mort dels individus. En els casos més greus, amb el temps aparegueren artritis supuratives, osteomielitis i osteoporosi als ossos de les mans⁶.

Els símptomes relacionats amb una intoxicació per HCB són:

1. Afeccions hepàtiques detectades tant en persones com en animals de laboratori. En observar preparacions de teixits d'aquests últims al microscopi electrònic, es detectà un augment del reticle endoplasmàtic llis, que es correlacionava amb canvis en l'activitat enzimàtica hepàtica implicada en el metabolisme de les drogues. Les activitats: anilina hidroxilasa i aminopirina-N-demetilasa, mostren un increment depenent de la dosi tant en mascles com en femelles³⁰.

Dintre de les disfuncions hepàtiques mereixen menció a part les porfíries. G. D. Sweeney, D. Basfordd & F. Krestynski³¹ determinaren una deficiència d'uroporfirinogen descarboxilasa hepàtica com a causant de la porfíria.

2. Oncogenicitat, demostrada en animals petits de laboratori com són hámsters, ratolins i rates. El Dr. Cabral, en estudis realitzats amb ratolins i hámsters, demostrà el caràcter oncogènic de l'HCB, a dosis de 200 g/Kg de pes/vida es donaren morts com a conseqüència de les manifestacions tòxiques. Els individus amb dosis de 50 i 100 g/Kg de pes/vida presentaren a les 120 setmanes un nombre considerable de cèl·lules tumorals hepàtiques, també es donà un augment significatiu a la incidència de tumors tiroïdals i hemangiomes hepàtics en hámsters tractats. Altres experiments han trobat resultats semblants en rates.

3. J. G. Vos³² comprovà les propietats immunotòxiques de l'HCB. Experimentà en diferents espècies d'animals i comprovà els efectes sobre el sistema limfàtic. En rates, a dosis baixes, observà una proliferació de vècules als nòduls limfàtics i acumulació de macròfags als alvèols pulmonars, mentre que a dosis altes presentaren una hiperplàsia de limfos. En gossos la hiperplàsia del teixit limfàtic es produïa a l'estómac. Les valoracions funcionals mostraren que les cèl·lules immunitàries intermitges i la immunitat humoral encara foren més augmentades a les rates, mentre la funció dels macròfags es mantingué inalterada. Dades posteriors suggeriren que l'HCB estimulés el sistema immunològic del ratolí i incrementés la resistència mostrada a virus infecciosos i a contrincants de cèl·lules tumorals. Les fortes diferències o la presència de contaminants immunosupressors a la preparació de l'HCB emprada no sembla explicar aquests resultats aparentment contrastats. Els estudis realitzats fins ara, ens permeten classificar l'HCB com un producte immunotòxic⁶.

4. A nivell hormonal, A. G. Smith²⁵ i els seus col·laboradors detectaren una disminució dels nivells de T₃ i un petit efecte sobre T₄.

5. Es detecta, igual que el DDT, als ateromes vasculars⁶.

2.3.4.2. Efectes en organismes de laboratori

Amb els estudis realitzats amb animals d'experimentació sota condicions controlades s'han associat les exposicions a HCB amb els símptomes:

1. A nivell del sistema dèrmic: alopecies focals, prujia i erupcions seguides de cicratius pigmentades.
2. A nivell de sistema nerviós, i per exposicions cròniques en animals de laboratori: irritabilitat, atàxia, tremolors i anorèxia
- 3 Els nadons adquireixen l'HCB a través de la via transplacentar i per alletament. Els efectes que els poden provocar exposicions elevades es resumeixen en: augment dels ronyons, hidronefrosi, hepatomegalia i possibles efectes al sistema immunitari.

A igual que s'observà amb les contaminacions per DDT, un cop eliminada la font d'intoxicació, els afectats presentaven encara algunes marques cutànies, hepàtiques, neurològiques, articulars i oftàlmiques, però anaven desapareixent els símptomes amb el temps.

2.4. HEXACLOROCICLOHEXÀ

2.4.1. CARACTERÍSTIQUES GENERALS

2.4.1.1. Propietats físico-químiques

Amb aquest nom abracem un grup de set organoclorats nomenats hexaclorociclohexans (HCH). Els isòmers que el constitueixen són: α -HCH, β -HCH, θ -HCH, γ -HCH, δ -HCH, ϵ -HCH i η -HCH. Malgrat tenir unes característiques molt semblants no tots provoquen els mateixos efectes. Tenen un pes molecular de 290,85 u.m.a.

Es formen a partir de la cloració del grup benzè en presència de llum ultraviolada³³.

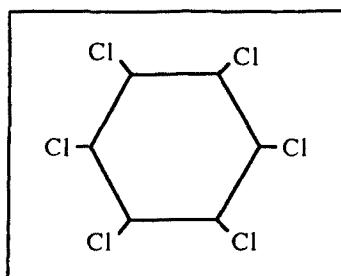
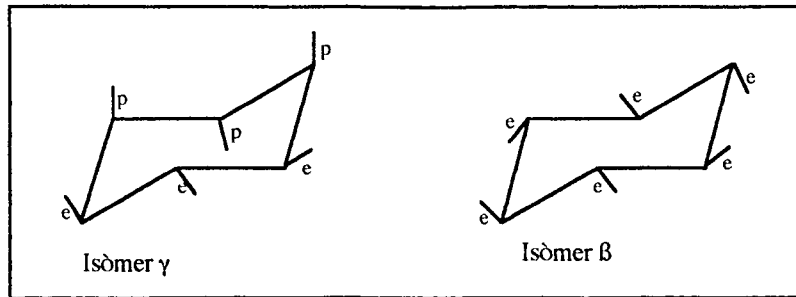


Figura 2.7. Hexaclorociclohexà

Centrarem la nostra atenció en dos isòmers: el γ i el β .(figura. 2.8.)

Les característiques físico-químiques dels HCH són molt semblants a les de l'HCB i el DDT. Tenen un caràcter lipòfil i hidròfob i la seva degradació àcida, oxidativa, fotolítica o metabòlica és molt baixa. Malgrat això la degradació de l'isòmer γ és més elevada que la resta.



Gràfic extret del llibre de Matsumura Toxicology of insecticides³³.

Figura 2.8. Estructura molecular de γ -HCH i β -HCH

2.4.1.2. Història i legislació

L'hexaclorociclohexà fou preparat per primera vegada al 1825 per Michael Faraday. Al 1912 Van der Linden descobrí que sota aquest nom genèric hi havia diferents compostos. Detectà 4 isòmers. Anys més tard, Slade i col·laboradors aïllaren l'isòmer γ -hexaclorociclohexà i l'anomenaren lindane en honor a Van der Linden. Actualment rep aquest nom la barreja d'hexaclorociclohexans que conte l'isòmer γ amb una puresa del 99%

Al 1942, Dupire a França i Slade a Anglaterra descobriren les seves propietats com a insecticida. Aquesta esdevingué una de les seves principals utilitzacions: barrejat amb una base inert, com pot ser talc, es diposita sobre el terra dels conreus.

Altres usos del lindane foren en el camp mèdic com a antiparassitari d'ús extern en persones, i com a mètode preventiu contra els polls dels ramats i les aus de corral.

Actualment la seva utilització està restringida per llei al conreu i només poden emprar-se aquells productes que continguin com a principi actiu una barreja d'HCH amb una puresa del 99% de l'isòmer γ -HCH.

2.4.1.3. Contaminació del medi ambient

Els factors que han contribuït a la contaminació del medi són molt semblants als citats pel DDT i per l'HCB. Els podríem resumir en:

1. L'ús indiscriminat del plaguicida.
2. Les característiques de baixa degradabilitat dels HCHs. No obstant, no tots els isòmers tenen la mateixa persistència ni el mateix grau de toxicitat. Així, per exemple, la forma

γ -HCH es troba generalment en concentracions molt inferiors a les del compost β -HCH.

3. El transport cap a altres zones per mitjà dels corrents d'aigua (marins o fluvials) i el vent. Les condicions climàtiques de la zona: règim de pluges, neu i temperatura ambiental. També intervindria el trasllat de material o persones a un nivell més local.
4. L'elevada hidrofòbia fa que el seu transport per aigua sigui en certa forma difícil i faciliti l'acumulació als llims de zones amb aigües estancades o la seva adsorció a partícules en suspensió.
5. Admissió als diferents organismes per via alimentària, respiratòria o a través de la pell.

Els isòmers més corrents com a residuals són l' α , el β i el γ . De tots ells l' α i el γ tenen una biotransformació molt ràpida, mentre el β representa un 90% del residu d'HCH del medi (figura 2.9.).

2.4.2. METABOLISME I ELIMINACIÓ

L'emmagatzemament dels HCH està relacionat amb el metabolisme.

El lindane és emmagatzemat amb igual eficiència a totes les dosis.

Segons els estudis realitzats per Kennedy i els seus col·laboradors el *Phanerochaete chrysosporium* té capacitat per degradar el lindane³⁵

Els isòmers α , β i γ són transformats amb velocitats significativament diferents a productes fenòlics excretables. Els processos que tenen lloc es podrien resumir en: dechloració, conjugació amb glutatió i hidroxilació de l'anell aromàtic. El β -HCH és metabolitzat molt lentament i es troba com un dels residus organoclorats predominants als teixits.

Els principals metabòlits de l'isòmer γ són: el pentaclorocicloexene, tetraclorocicloexene, l'àcid 2,4-diclorofenilmercaptúric, 2,3,5-triclorofenol i 2,4,5-triclorofenol que són excretats per via renal en forma de fenols lliures o conjugats amb grups glucurònics o sulfúrics³⁶.

Depenent de l'isòmer, la seva via d'excreció predominant és per la femta o per l'orina. Els HCH α i γ són eliminats majoritàriament per orina i molt poc per femta.

La presència de DDT afavoriria el metabolisme del lindane a través d'un efecte selectiu de les vies metabòliques implicades en l'oxidació degenerativa del lindane. Especialment remarcable és la formació de tetraclorofenols com el 2,3,4,5-tetraclorofenol.

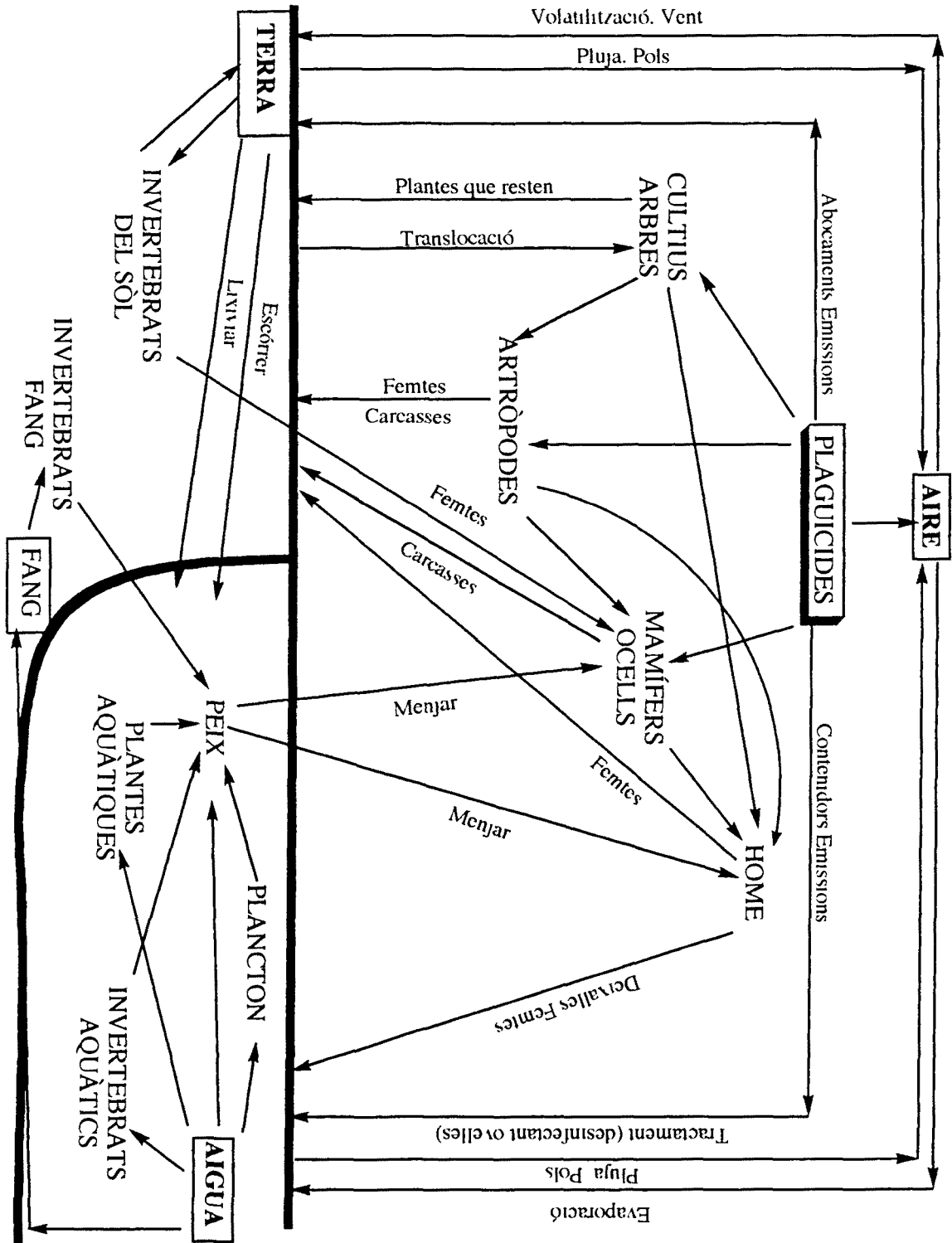


Figura 2.9. Moviment dels plaguicides al medi ambient ³⁴

2.4.3. MECANISMES D'ACCIÓ

El principal HCH tòxic és el γ -HCH. Un factor important en la distribució espacial del γ -HCH i en el seu potencial tòxic es trobaria en la presència de dos centres electronegatius situats al costat del pla de simetria.

Es considera el lindane un neurotòxic més potent que el DDT. Els dos plaguicides pertanyen al mateix grup de neurotòxics, malgrat que la forma d'actuar és diferent. Les bases químiques de l'actuació del lindane no són conegudes. No existeix una evidència de les interaccions electrofísiques que tenen lloc per alterar el transport de ions del sistema nerviós.

La distinta activitat biològica relacionada amb els isòmers suggereix un paper important de la distribució espacial de la molècula en l'activitat com a insecticida. D'acord amb els resultats trobats per Mullins al 1955³³, quan el lindane entra als espais de la membrana tendeix a equilibrar-se per mitjà de les forces d'atracció dels clors amb els diferents compostos de la membrana. D'aquesta forma podria arribar a provocar una falta de ions a causa de la distorsió de les lipoproteïnes.

Al 1945 Slade³³ descobrí la semblança del lindane amb la vitamina B mesoinositol. El lindane produeix una inhibició reversible parcial del desenvolupament en una cadena, la qual requereix el mesoinositol per créixer.

S'ha demostrat que el lindane provoca un augment de la concentració del ió calci lliure a l'espai intracel·lular de diversos teixits³⁷. En el cas de les cèl·lules de la musculatura llisa un desordre en el contingut del ió calci provoca disfuncions a la contracció al múscul. El mecanisme afectat, pel qual es produeix aquest augment del Ca^{2+} , no és conegut. Només es sospita la intervenció d'algun dels mecanismes d'entrada, com l'ATPasa Ca^{2+} - Mg^{2+} o els canals de Ca^{2+} induïts per IP_3 (inositol trifosfat), relacionats amb el contingut de Ca^{2+} emmagatzemat a l'interior de la cèl·lula³⁷. El que sí es coneix és que la disposició espacial dels clors és un factor important, ja que el β -HCH no dona lloc a un increment de la concentració de Ca^{2+} intracel·lular.

Pels efectes en el sistema nerviós es planteja la hipòtesi d'una actuació d'inhibició del receptor GABA_A localitzat a les neurones del SNC, afectant l'activació neuronal⁶.

2.4.4. EFECTES

Les intoxicacions per lindane descrites a la bibliografia es centren en persones que treballen amb aquest producte. Un dels primers casos descrits fou el d'uns treballadors encarregats de fumigar uns camps, els quals s'ameraren amb l'insecticida. Un dels treballadors, exposat

durant 20 minuts, presentà unes hores més tard debilitat, esgarrifances, febre i mal de cap amb alteracions de l'equilibri. Es recuperà als 10 dies ⁶.

Un altre cas fou el d'un nen al qual se li aplicà un xampú contra pols, que contenia lindane, durant una setmana i de forma continuada. El noi presentà convulsions que desaparegueren en aturar el tractament ⁶.

A l'Estat Espanyol s'ha descrit la intoxicació d'uns treballadors que reberen l'encàrrec de produir 4.000 litres de lindane en 18 dies. Els treballadors no empraren cap tipus de protecció i presentaren: cefalees, nàusees, vòmits, còlics intestinals i miàlgies diferides ³⁸.

Els efectes són semblants als produïts per DDT: tremolors, atàxia, convulsions i abatiment amb respiració estimulada. Als casos d'intoxicació aguda les convulsions poden arribar a ser violentes. En alguns casos, en què l'enverinament ha estat sever, es pot arribar a degeneracions dels túbuls renals.

2.4.4.1. Efectes en humans

No tots els isòmers produeixen els mateixos efectes, ni tampoc tenen la mateixa potència. Aquest efecte ja era conegut per Mullin, qui relaciona cada isòmer amb uns efectes fisiològics (taula 2.4.).

Taula 2.4. Configuració molecular i efectes fisiològics dels isòmers HCH

Isòmer	Configuració	Efectes fisiològics
β	eeeee	inert o lleugerament depressor
δ	peeee	fortament depressor
α	ppeeee	lleugerament excitant
γ	pppeee	fortament excitant
ϵ	peepee	no insecticida
η	peppee	no insecticida
θ	pepeee	desconegut

p representa els clors distribuïts alternativament per sobre i per sota del pla de l'anell

e representa els clors distribuïts al mateix pla de l'anell de hexaclorociclohexà

Des de Mullin (1955) del llibre de Matsumura Toxicology of insecticides ³³

Investigacions posteriors han permès relacionar alguns isòmers HCH amb efectes concrets, com són:

1. Els compostos, γ -, δ -, i α -HCH afecten el metabolisme de la glucosa, mentre que la forma β -HCH no ha donat lloc a cap activitat en aquest sentit ³⁹.

2. El conjunt d'isòmers α , γ , δ i β causen un augment de la incidència de tumors hepatocel·lulars en ratolins. L'isòmer β -HCH es relaciona, de forma individual, amb un risc de càncer de pit ^{7, 40, 41}.
3. Els isòmers γ i α són verins convulsius. Provoquen símptomes neurotòxics. Això sembla ser degut a un efecte sobre el transport de glucosa al cervell, el qual no es veuria afectat per la resta d'isòmers o amb molts pocs efectes. Mentre el β i el δ són depressors del sistema nerviós, i els isòmers ϵ i η semblen no ser actius. A més l'isòmer γ -HCH també està relacionat amb atàxies, tremolors, respiració estimulada i prostració ⁴².
4. Al lindane se'l considera indirectament o directament relacionat amb diversos casos de discràsia sanguina.
5. Al lindane també se li atribueix una toxicitat a la capacitat reproductora tant de femelles com de mascles.
6. El lindane provoca α_2 U-globulin nefropàtica o nefropatia per plaques hialines. Es caracteritza per l'acumulació al segment S_2 del tub proximal de plaques de proteïnes i en resulta una necrosi cel·lular, la formació de grànuls llançats a la intersecció entre el tub proximal i l'ansa de Henle i la regeneració cel·lular.

2.4.4.2. Efectes en organismes de laboratori

1. J. Pius i *et al.* publicaren al 1990 un estudi realitzat amb rates mascles albines a les quals se'ls administrava HCH amb la dieta. Al cap de 2 setmanes començaven a presentar disminució del pes dels testicles, atròfia de l'epididim i de les vesícules al produir-se una deficiència de vitamina A. Amb aquest experiment es volia corroborar la susceptibilitat del sistema reproductor masculí a la toxicitat per HCH amb deficiència de vitamina A i també l'efecte protector de la mateixa al donar-se un suplement ⁴³.
2. Polido *et al.* (1990) estudiaren els efectes dels HCH sobre el transport de glucosa en cèl·lules del còrtex cerebral dissociades: els isòmers γ , α i δ disminueixen el transport, mentre que l'isòmer β és inactiu ³⁹.
3. Estudis realitzats per A. M. Attia i *et al.* (1990) observaren que els HCH (sense diferenciar isòmers) produïen a les rates un augment significatiu de l'activitat N-acetil transferasa i de la melatonina. Aquesta última també presentava un augment als seus nivells sèrics, D'aquests resultats se'n dedueix una modificació de la síntesi de melatonina ⁴⁴.

4. Llorens *et al.*, emprant els potents microordinadors, estudiaren el comportament de rates a les quals s'administrà una dosi única de γ -HCH. El resultat fou uns canvis en el patró del comportament. El més evident fou a les activitats temporals i en la raó entre l'activitat local i l'activitat locomotora, efectes en el pes i en el nombre de boluses fecals ⁴⁵.
5. Estudis sobre la vida mitja de les cèl·lules d'hàmsster xinès V79 exposades a diferents barreges d'HCH mostraren que la barreja més tòxica era la formada pels isòmers δ i γ en una relació de 1:1. La següent fou la formada pels isòmers δ , γ , α . I finalment l'isòmer β . Segons aquest estudi la incubació d'aquestes cèl·lules amb HCH afecta a l'estructura de la membrana distorsionant l'organització i afectant a la viabilitat cel·lular.
6. Estudis amb *Dictyostelium* exposat a diferents concentracions d'una barreja d'HCH, mostraren un augment de l'activitat fosfatasa àcida i alcalina durant el creixement i diferenciació cel·lular ⁴⁶.

3. ANTECEDENTS SOBRE ELS POLICLOROBIFENILS

.

3. ANTECEDENTS SOBRE ELS POLICLOROBIFENILS

3.1. CARACTERÍSTIQUES GENERALS DELS POLICLOROBIFENILS

Els policlorobifenils (PCB) constitueixen un grup de 209 molècules diferents, cada una de les quals rep el nom de congènere. Per diferenciar-los cada un d'ells està identificat amb un nombre entre 1 i 209, per tant quan s'esmenten es parla del congènere 105 o el PCB 105 indistintament.

Cada compost està constituït per dos anells fenils amb n hidrògens substituïts per clors. La seva fórmula empírica és $C_{12}H_{10-n}Cl_n$.

El pes molecular d'aquests compostos varia entre 188 u.m.a. pels monoclorobifenils i 494 u.m.a. pel decaclorobifenil.

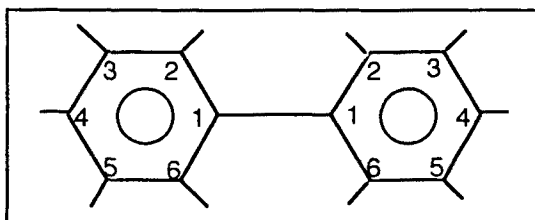


Figura 3.1. Molècula dels PCBs

Els diferents congèneres es poden classificar segons el nombre de clors que contenen. En resulten 10 classes diferents anomenades grups homòlegs. Cada element del grup es diferencia dels altres per la distribució espacial dels clors.

Taula 3.1. Classificació segons els nivells de cloració

Grup isomèric	Fórmula	Nº compostos
monoclorobifenil	$C_{12}H_9Cl$	3
diclorobifenil	$C_{12}H_8Cl_2$	12
triclorobifenil	$C_{12}H_7Cl_3$	24
tetraclorobifenil	$C_{12}H_6Cl_4$	42
pentaclorobifenil	$C_{12}H_5Cl_5$	46
hexaclorobifenil	$C_{12}H_4Cl_6$	42
heptaclorobifenil	$C_{12}H_3Cl_7$	24
octaclorobifenil	$C_{12}H_2Cl_8$	12
nonaclorobifenil	$C_{12}HCl_9$	3
decaclorobifenil	$C_{12}Cl_{10}$	1
Total		209

Taula realitzada per Ann L. Alford-Stevens 1986 ⁴⁷

Els PCBs purs són incolors i a temperatura ambient tenen una consistència cristal·lina. Llur punt de fusió varia entre els 54°C del 2-clorobifenil i els 310°C del decaclorobifenil ⁴⁸

Els PCBs són compostos molt estables, resistent al foc, a l'oxidació i a altres compostos químics com són els àcids i les bases. Poden suportar temperatures superiors als 870°C ⁴⁹.

També es caracteritzen per tenir una baixa conductivitat elèctrica, el que ha estat aprofitat per emprar-los com a refrigerants als equips elèctrics.

Totes aquestes qualitats dels PCBs fa que ens trobem davant de compostos de difícil degradació en condicions ambientals, sobre tot aquells que contenen un nombre de clors més elevat.

Són pràcticament insolubles en aigua i aquesta hidrofòbia augmenta amb el nombre de clors, també anomenat nivell de cloració. En canvi, tenen una gran afinitat per les substàncies lipòfiles.

3.2. PRODUCCIÓ I USOS

Els PCBs s'obtenen per cloració dels bifenils amb clor anhidre i en presència d'un catalitzador, com pot ésser el clorur de ferro ⁴⁸. La reacció té lloc entre 70 i 150°C de temperatura i mantinguda durant 12 - 36 hores ⁵⁰. El producte obtingut s'haurà de refinar amb un bany alcalí o per destil·lació ⁴⁸, de resultes de la qual es poden formar impureses com policlorodibenzofurans (PCDF) (esquematzats a la figura 3.2.).

Taula 3.2. Propietats dels Aroclors.

Propietats	1 2 2 1	1 2 3 2	1 2 4 2	1 2 4 8	1 2 5 4	1 2 6 0
Densitat (lb/gal. 25°C)	9,85	10,6	11,5	12,0	12,8	13,5
Rang destil·lació (°C)	275-320	290-325	325-366	340-375	365-390	385-420
Viscositat (100°F)	38-41	44-51	82-92	185-240	1400-2500	-
Pressió de Vapor (20°C, mmHg)	-	-	9,0 · 10 ⁻⁴	8,3 · 10 ⁻⁴	1,8 · 10 ⁻⁴	0,9 · 10 ⁻⁴
Velocitat evaporació (mg cm ² h)	1,7	0,87	0,34	0,15	0,053	0,009
Principals components	Cl ₁	Cl ₁ -Cl ₃	Cl ₂ -Cl ₄	Cl ₃ -Cl ₅	Cl ₄ -Cl ₆	Cl ₅ -Cl ₇
Nombre compostos	10-25	16-34	27-74	43-63	27-116	35-124

Taula extreta de Ann L. Alford-Stevens 1986 ⁴⁷

Les mescles comercials s'obtenen per destil·lació del producte obtingut. Segons el punt d'ebullició al qual es reculli tindrem els diferents tipus de mescles comercials (taula 3.2.). Llur consistència és resinosa i el color varia, segons el grau de cloració, entre els diferents tons de groc i marró. Només 130 dels 209 PCBs es troben a les mescles comercials ⁵¹

La forma de producció de les barreges no permet controlar la composició de les mescles d'igual grau de cloració. Una mateixa marca no garanteix que dos sèries diferents del mateix

producte continguin iguals concentracions de cada PCB que el constitueix, encara que sí que seran molt semblants.

Els PCBs comercials es presenten arreu del món amb diferents noms: Aroclor, Chloretal, DyKanol, Inerteen i Pyranol a USA.; Phenoclor a França i Fenclor al Japó.

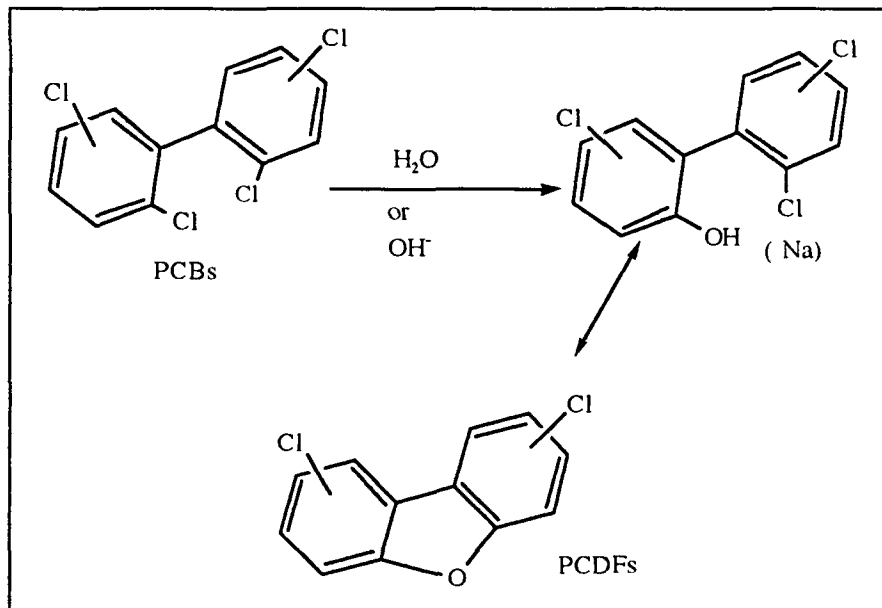


Figura 3.2. Esquema de la formació de PCDFs a partir de PCBs ⁴⁷

Per poder quantificar els PCBs s'empra la mescla coneguda com a Aroclor. Aquesta sempre va acompanyada de 4 xifres per poder distingir els diferents tipus, les 2 primeres xifres indiquen el nombre d'àtoms de carboni dels compostos i les 2 últimes el tant per cent de clor que conté la mescla. Per exemple l'Aroclor 1260: els compostos de la barreja tenen 12 àtoms de carboni i un 60% de clor.

Els PCBs s'empren en tres tipus de sistemes:

1. **Sistemes tancats:** no es produeix contacte entre els PCBs i el medi ambient. Aïllament de cables elèctrics i refrigerant dielèctric de condensadors i transformadors. Els PCBs són recuperables. Constitueixen des de 1971 el 100% dels PCBs en ús.
2. **Sistemes semi-tancats:** no es produeix un contacte directe amb el medi ambient però tampoc hi ha un tancament hermètic. Fluids hidràulics, fluids de transferència de calor i lubricants d'alta pressió. Aquesta maquinària necessita reposicions periòdiques.
3. **Sistemes indefinits (oberts):** es dona un contacte directe amb el medi ambient. Pintures additives, tints, tinta, carregadors de tinta, plastificadors, vernissos de fusta de baixa inflamabilitat, agents per evitar l'adhesió de la pols, adhesius, plaguicides, plàstics (PVC, neoprè, goma artificial de cautxú clorat,...), olis per microscopis, catalitzadors

de la indústria química, cera fosa i, en la metal·lúrgia, com a olis de tall. No són recuperables i tenen fàcil accés al medi.

També els podem trobar com a elements traça d'altres substàncies o com a productes intermediaris durant el procés de formació de clorobenzens, dissolvents clorats, cloroalcans i pigments orgànics entre altres.

En el procés de cloració d'aigües destinades al consum humà es formen petites quantitats de mono i diclorobifenils. I en el procés d'incineració de compostos orgànics clorats, com els cloroalcans o policlorodecans, es generen PCBs entre els productes de combustió.

3.3. HISTÒRIA DELS PCBs

Els PCBs es descobriren al 1881, però no fou fins al 1929 - 1930 que es començaren a comercialitzar i produir en quantitats industrials. El seu ús principal fou com a fluid dielèctric i bescanviador de calor.

Al 1956, 75 anys després d'ésser descoberts, es trobaren acumulacions de PCBs al mar Bàltic ⁴⁸. Uns anys abans es descrivien les primeres intoxicacions per PCBs en treballadors exposats a aquest producte ⁴⁸.

Al 1964 es detecta per primera vegada la contaminació ambiental (S. Jensen pren una mostra d'aire que analitzà i hi trobà organoclorats). Investigacions posteriors demostraren que persones i animals domèstics també presentaven PCBs al seu organisme ⁴⁸.

Al 1968 i al 1978 es produïren dues intoxicacions massives de PCBs. La primera tingué lloc al Japó i la segona a Taiwan, de les dues intoxicacions se'n parlarà amb més detall més endavant. Però, una de les principals conseqüències fou un augment dels estudis epidemiològics i dels destinats a esbrinar el poder tòxic dels PCBs.

Segons l'OCDE (Organització de Cooperació i Desenvolupament Econòmic), des del 1930 s'hauria consumit un milió de tones de PCBs i durant el 1971 se'n produïren 48.400 tones ⁵².

Al 1973 els 24 països membres de l'OCDE adoptaren mesures per protegir el medi ambient. Una de les disposicions fou reduir l'ús de PCBs a sistemes tancats com són els transformadors i els condensadors. Quedaren exclosos aquells aparells relacionats amb aliments, medicaments, pinsos, productes veterinaris, equips de mineria i petits condensadors, on la seva utilització fou completament prohibida ^{51, 52}.

Als països de l'OCDE, en un seminari realitzat a Scheveningen (Països Baixos) al 1983, es recomanà la reducció de l'ús dels transformadors i condensadors amb PCBs ⁵².

Com a conseqüència dels incendis produïts al 1985 en transformadors que contenien PCBs a les ciutats de Chicago, San Francisco i Binghampton (New York), l'EPA (Environmental Protection Agency USA) restringí l'ús de condensadors i transformadors que continguessin organoclorats⁵³. Es tendí a eliminar o substituir la utilització de PCBs per altres substàncies. Només es mantingueren en aquells aparells en què llur no utilització fora més perillosa.

La utilització de transformadors a USA ha de seguir la normativa:

1. Es prohibeix des de l'1 d'octubre de 1985 la instal·lació de nous transformadors de PCBs en edificis comercials o en llurs proximitats.
2. S'exigeix des de l'1 de desembre de 1985 el registre de tots els transformadors de PCBs, així com del personal d'extinció d'incendis i propietaris de l'edifici.
3. S'exigeix a partir de l'1 de desembre de 1989 la retirada dels combustibles emmagatzemats prop d'un transformador de PCBs.
4. S'exigeix que a partir de l'1 de desembre de 1985 tots els transformadors de PCBs tinguin senyalitzats llur accés.
5. Es prohibeix a partir de l'1 d'octubre de 1990 l'ús de transformadors de PCBs en nets de voltatge secundari superior (480 volts o més) als edificis comercials o llurs proximitats.
6. S'exigeix a partir de l'1 d'octubre de 1990 la instal·lació d'un sistema reforçat de protecció elèctrica als transformadors de PCBs de les nets de voltatge secundari inferior i als transformadors de PCBs radials de voltatge secundari superior instal·lats en edificis comercials o en llurs proximitats.

3.4. CONTAMINACIÓ AMBIENTAL

3.4.1. PROCEDÈNCIA

No s'ha trobat una evidència sobre la possible contaminació per PCBs causada per la pròpia natura. Aparentment tots els PCBs que es troben en l'ambient en aquest moment són deguts a l'activitat humana.

La major part de la contaminació ambiental prové de la manufacturació de PCBs que es donava abans de la restricció^{48, 51}.

L'aportament de PCBs a l'aire en aquest moment es pot donar per: accidents o abocaments industrials, incendis de transformadors i condensadors que contenen PCBs, incineració de

residus industrials o municipals en instal·lacions no preparades per a la destrucció de PCBs, la degradació natural de material que contingui aquests compostos, plantes recicladores de paper i evaporació dels PCBs del sòl i l'aigua ^{48, 51}. La concentració de PCBs en aire es troba entre 0,002 i 15 ng/m³ ⁵¹. En zones industrialitzades o en condicions especials, com fabricació de condensadors i transformadors, el nivell és molt superior. En casos molt greus s'han arribat a mesurar fins a 16 mg/m³ ⁵¹.

La contaminació de l'aigua prové de l'atmosfera i de l'emissió directa als rius, llacs i mars. Les aigües més contaminades són aquelles que contenen partícules a les quals poden adherir-se els compostos. La concentració de PCBs a l'aigua de superfície varia entre 100 i 500 ppb. Als oceans s'han detectat nivells d'entre 0,05 i 0,06 ppb i en aigües poc contaminades dels continents entre <1 i 5 ppb ⁵¹.

La contaminació del terra prové de les mateixes fonts que les de l'aigua i l'atmosfera. El que es mantinguin en un tipus de sòl o circulin cap a altres zones depèn de les característiques del terreny. La concentració de PCBs al sòl es troba entre els valors: <0,01 i 2 ppm, però en zones contaminades el valor pot pujar fins a 500 ppm. Menció a part mereix la zona del Vietnam, on els nivells de PCBs són especialment alts com a conseqüència de la indústria i de l'armament bèl·lic emprat entre 1961 i 1971 ⁵⁴.

A causa de llurs propietats químic-físiques, els PCBs es tendeixen a acumular adherits a les partícules tant dels sediments terrestres com del fons marí, llits de rius i llacs, cendra d'incendis o xemeneies industrials i en els lípids dels diferents organismes ⁵¹.

3.4.2. TRANSPORT I DISTRIBUCIÓ

La distribució de la contaminació per PCBs ha fet que esdevingui un problema mundial i no subjectat a les zones d'abocament directe. Al realitzar un mostreig de zones remotes, com són alta mar o els pols, es troben nivells mantinguts o fins i tot augmentats com a conseqüència dels processos de distribució.

Els principals mitjans de transport són: filtració, difusió, pluja, neu, pols i vent. Les concentracions trobades en l'aigua de pluja i neu varien entre no detectables ($\leq 0,001$ ppb) i 0,250 ppb ⁵¹.

Els PCBs són transportats principalment en forma gasosa, malgrat llur baixa volatilització, o adherits a partícules. Arriben a l'atmosfera gràcies a llur volatilització des del sòl o l'aigua i per abocament directe a l'aire. De l'atmosfera passen de nou al sòl o l'aigua per mitjà de la pluja, la neu o la difusió. D'aquesta forma en una zona podem trobar uns nivells al sòl o a l'aigua superiors o inferiors segons el règim de pluja, neu o vent que s'ha produït durant aquella estació.

Estudiant diferents àrees es pot comprovar que les zones amb un nivell més alt de PCBs es troben a l'oest de les àrees motiu d'estudi, es creu que podria ésser degut a un transport pel vent dels PCBs produïts o provinents d'altres zones ^{51, 55}.

Com a conseqüència de llur caràcter hidròfob i lipofílic els PCBs de l'aigua es troben constituint agregats a la microcapa superficial, adherits a les partícules, a les taques d'oli, als sediments i al fons marí o llits dels rius i llacs. Aquests agregats de PCBs junt amb les partícules a què estan adherits es transporten per arrossegament a través dels corrents marins o fluvials.

El transport pel sòl és degut a la precipitació de partícules, deposicions de l'activitat humana, l'ús de dipòsits de brossa com fertilitzants, i per la filtració de líquids al terreny.

El transport per l'aigua prové principalment dels abocadors industrials i urbans als rius, llacs i costes marítimes.

El sòl i els sediments contenen entre <0,01 - 2 mg/Kg segons les condicions de la zona. En llocs contaminats les concentracions poden arribar fins a 500 mg/Kg ⁵¹.

A l'apartat anterior ja s'ha vist que les zones més contaminades eren les industrials i les que menys les forestals. Però el transport permet que zones primordialment agràries o deshabitades esdevinguin zones amb una contaminació important (figura 3.3.).

3.4.3. DEGRADACIÓ

La degradació dels PCBs al medi ambient depèn del nivell de cloració dels bifenils, així el grau de persistència dels congèneres augmenta amb el nombre de clors i la disposició espacial diferenciada dels mateixos.

A l'atmosfera es creu que el procés de transformació predominant és la reacció dels PCBs amb radicals hidroxils-oxidrils (formats fotoquímicament amb la llum solar i el vapor d'aigua). La vida mitja d'aquests productes és de 10 dies per als monocloros i d'1 any i mig pels heptaclorobifenils ⁵¹.

Al medi aquàtic la hidròlisi i l'oxidació afecten poc als PCBs, mentre la fotòlisi sembla ser l'únic procés no biòtic de degradació a l'aigua ⁵¹. Es produeix un desplaçament dels clors per hidrògens o grups hidroxils. Especialment l'Aroclor 1254 pot ésser degradat a espècies hidroxilades o carboxilades en presència d'un dissolvent hidroxílic i a un pH de 9 ⁴⁸. Aquestes condicions extremes i la falta d'accés a la llum solar fa que la seva degradació en aquest medi no sigui més eficaç. *

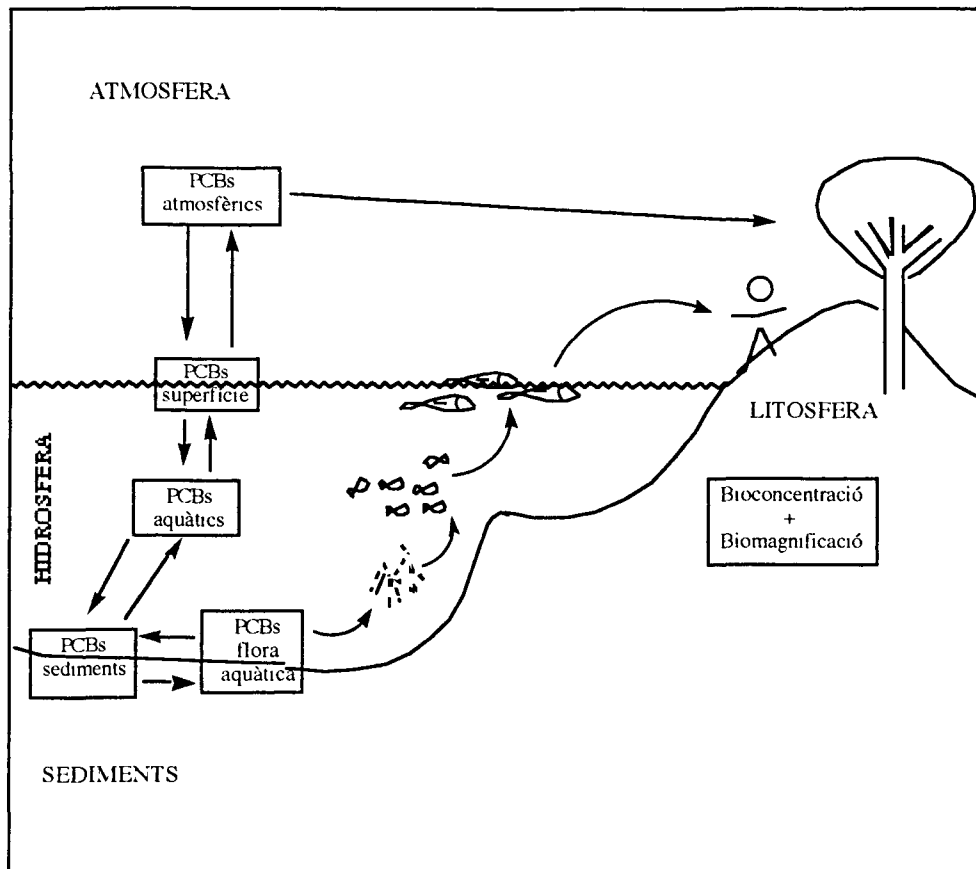


Figura 3.3. Moviment dels PCBs en el medi ambient ⁵⁶

Els mètodes d'eliminació per hidròlisi i degradació química no són afavorits per les condicions ambientals. Per ser efectiva la degradació dels PCBs, aquests dos mètodes haurien de tenir lloc sota unes condicions extremes d'oxidació, reducció, nitració, isomerització i reaccions nucleofíliques. Amb el consegüent perill que comporta treballar en aquestes condicions i la producció de compostos potencialment tòxics ^{48, 57}.

Un altre mètode és la degradació biològica. Alguns bacteris poden transformar els PCBs de baixa cloració i, de forma molt difícil, els d'alta cloració ⁴⁸. Lunt i Evans al 1970 ⁵¹ postularen una via metabòlica pels microorganismes basada en l'oxidació dels bifenils. Al 1993, Harkness i els seus col·laboradors, en estudiar els microorganismes del sediment del riu Hudson, confirmaren la degradació dels PCBs de baixa cloració per llur via oxidativa, donant com a productes d'eliminació els clorobenzoats ⁵⁸. Al 1973, Gibson i col·laboradors ⁵¹ trobaren alguns metabòlits com el 2,3-dihidroxibifenil i l' α -hidroxi- β -fenilmucònic a bacteris Gram negatiu. Catelani *et al.* 1978 ⁵¹, estudiant els *Pseudomona putida*, trobà com a producte final l'àcid benzoic. Altres autors com Ahmed i Focht *et al.* 1973 ⁵¹ estudiaren *Achromobacter* i també trobaren àcid benzoic com a producte final. A més, comprovaren que aquests bacteris empraven els bifenils com a font de carboni ⁵¹. Al 1978, Furukawa ⁵¹ estudià els bacteris *Alcaliges* i els *Acinetobacter*, les conclusions a les quals arribaren foren:

1. La degradació biològica disminueix amb l'augment del nombre de clors.
2. Els isòmers amb clors en posició *orto* en un o als dos anells fenils mostren una baixa capacitat de degradació.
3. Els PCBs amb clors en un sol anell es degraden més ràpidament.
4. Molècules amb anells sense clors experimenten preferentment una fissió dels anells.
5. Als PCBs amb clors en la posició 4' s'acumulen a la fase lipídica dels bacteris durant la degradació.
6. Sols es presenta una variació significativa a la degradació dels dos tipus de bacteris: els *Acinetobacter* tarden una hora en degradar l'isòmer 2,4,6-triclorobifenils i les *Alcaligenes* ho fan de forma molt més lenta.

Tots aquests estudis han permès posar a punt el mètode degradatiu per mitjà de material biòtic, però només és eficaç amb alguns dels PCBs, els més clorats continuarien acumulant-se i degradant-se molt lentament

Al 1972, Herring observà que la degradació de PCBs era superior en un medi amb hexà que en un medi aquós i més lenta en una solució benzènica ⁵¹.

Un altre procés és la incineració. Els PCBs poden ésser destruïts a una temperatura superior a 950°C. Però una incineració deficient, entre 500 i 600°C, afavoreix la formació de compostos polimèrics oxigenats diferents, com són els policlorodibenzofurans (PCDFs) i l'hexaclorobenzè, que també presenten toxicitat ^{48, 59}. Per aquest motiu la combustió d'aquests productes només es pot realitzar en incineradors controlats i preparats per evitar la formació de productes més tòxics. En aquests moments s'està investigant per eliminar PCBs, entre altres productes, amb un plasma calent, que pot arribar a temperatures de 10.000°C, evitant així la formació de PCDFs i donant lloc a una combustió completa. El plasma calent consisteix en fer passar un potent corrent d'electrons a través d'un gas enrarit, es crea un corrent gasós molt calent en el qual els electrons es separen dels nuclis dels àtoms; el resultat d'aquest nou tipus de combustió és la fusió de les restes en roques vítries, inerts i innòcues, destinades a l'asfaltat de carreteres. Ara com ara, però, resulta cara la utilització d'aquest nou mètode ⁶⁰.

Un últim mètode és la deposició o abocaments subterranis amb els consegüents problemes de filtracions. Amb aquest mètode només es posposa el problema i no es soluciona.

Malgrat tot hi ha unes restes que romanen en el medi ambient i de molt difícil eliminació.

3.5. EXPOSICIÓ DELS ÉSSERS VIUS

3.5.1. EXPOSICIÓ I CONTAMINACIÓ

El nivell de contaminació d'un organisme depèn de diferents factors: el temps d'exposició, la quantitat de PCBs a la que està exposat, la via d'entrada i l'espècie a la que pertany l'individu.

Podem definir tres tipus d'exposicions segons el temps de durada:

1. **Aguda:** es caracteritza per ser una exposició de curta durada però de concentracions molt superiors a les habituals. Comprendria una zona concreta, més o menys àmplia depenent dels factors de difusió. Normalment es tracta d'un accident i el quadre clínic que presenten els afectats és vistós.

A causa d'un accident, com pot ésser un incendi en algun sistema que contingui PCBs, aquests són alliberats al medi ambient. Per disseminació directa, la contaminació entraria a zones pròximes. Els corrents d'aire, la difusió passiva i el trasllat d'animals, objectes, menjar o qualsevol altra cosa també afavoririen a escampar la contaminació cap a zones més allunyades. Per exemple, 3 pisos d'un edifici es contaminaren després de cremar un transformador que contenia Askarel (87% Aroclor 1260 i 13% barreja de triclorobenzè i tetraclorobenzè), la difusió es produí pels corrents d'aire, el trasllat de material d'oficina d'un pis a l'altre i pels conductes de l'aire condicionat i arribà a estendre's a 2 pisos més ⁵¹.

2. **Crònica:** es caracteritza per ser de llarga durada i nivells inferiors als que es donen en el cas anterior. Generalment s'associa a zones laborals amb baixes mesures de seguretat i vigilància. Els intoxicats no presenten anomalies evidents, només algunes modificacions enzimàtiques.

A causa de la baixa volatilitat dels PCBs aquests es queden units a partícules aèries. S'han trobat concentracions altes a l'aire de les zones de treball (naus, sales,...). Tant en llocs oberts on l'ús és per llarg temps, com en llocs on s'utilitza de forma puntual però amb possibilitats d'evaporació a l'aire.

En zones on es dona manufacturació de condensadors i transformadors, o en indústries que utilitzin PCBs, l'exposició és continuada i per llargs períodes de temps. Aquí, els valors poden variar entre 30 i 1000 µg/m³ ⁵¹.

L'exposició ocupacional es produeix, a part de la manufacturació, pels olis lubricants, fluids hidràulics, vernissos, pintures i paper per a còpies; malgrat que aquest tipus de contaminació cada vegada és menys important a causa de la prohibició de l'ús de PCBs en sistemes que no siguin hermètics.

3. Incidental: contaminació de la població general per viure i treballar en una zona concreta. Els diferents medis consten d'uns nivells més o menys elevats depenent de les característiques del terreny i de la seva activitat industrial. Qualsevol organisme acumula una quantitat de PCBs depenent de la concentració exterior i les seves pròpies característiques

Les vies d'entrada més usuals són:

1. Inhalació: els PCBs que es troben a l'atmosfera entren per via pulmonar. Al 1972, Bente comprovà en rates exposades 30 minuts a Pydrual A200 aerosol ($30,4 \pm 3,4$ g/m³) que entre les 2 i 24 hores es notava un augment de la concentració de PCBs tant en fetge com en cervell i que passades 48 hores els nivells del teixit adipós també havien augmentat ⁵¹.

La poca volatilitat dels PCBs fa que aquesta via sigui poc important en la intoxicació de la població general. En canvi, en casos d'incendis, fumigacions de plantes amb Alachlor o en fàbriques de paper reciclat adquireix un major interès.

Igual que els animals terrestres, els aquàtics tenen a les brànquies una via d'entrada de PCBs.

2. Oral: la via digestiva és una important font de PCBs. Les quantitats ingerides són ínfimes, però és una exposició de llarga durada i continuada.

Els aliments poden ésser contaminats per tres vies:

- A) Contaminació a diferents nivells de la cadena tròfica, els PCBs es van passant d'un nivell al superior per ingestió de PCBs acumulats als teixits o òrgans dels animals o plantes que s'ha menjat un individu.
 - B) Contaminació dels aliments per culpa d'un accident i de la manipulació dels mateixos.
 - C) Migració des dels materials d'empaquetament fins als aliments.
3. Cutània: amb estudis realitzats amb rates per Nishizumi al 1976 ⁵¹ s'arribà a la conclusió que es produïa una absorció de PCBs per la pell. Al 1981, Maroni i col·laboradors ⁶¹, al realitzar estudis ocupacionals, arribaren a la conclusió que es produïa una absorció a través de la pell humana.

3.5.1.1. Legislació sobre ingestes acceptables

L'exposició a PCBs afecta en més o menys quantitat a tothom i per les 3 vies diferents, malgrat que la importància de cada una d'elles varia segons la situació. En cas d'incendis els

PCBs estaran en gran part a l'ambient i per tant en aquest cas la inhalació serà una via important.

Per la població general la principal via d'entrada són els aliments. Les organitzacions com la CEE o la FDA (Food and Drug Administration USA) han dictat uns valors màxims tolerables als aliments (taules 3.3, 3.4., 3.5. i 3.6.)

Taula 3.3. Concentració màxima de residus organoclorats en aliments acceptats per la CEE (1986)

RESIDUS	LLET*	CARN*
Aldrin i dieldrín	50	20
DDT total	100	100
HCB	250	5
α -HCH	100	5
β -HCH	75	10
γ -HCH	200	100

* Concentració en ppb ng de ROC per gram de greix extret

Taula 3.4. Concentracions màximes de PCBs en aliments acceptades per la FDA USA ⁶²

PRODUCTES	PCBs (ppm)
Llet	1,5
Làctics manufacturats	1,5
Pollastre	3
Ous	0,3
Altres productes d'origen animal	2
Aliments infantils	0,2
Marisc i peix	2

Concentració mg/g de greix extret (ppm)

La FDA marca uns valors màxims a consumir diàriament basant-se en el consum promig d'aliments per persona i dia: 1µg/70Kg de pes/dia.

Per realitzar el càlcul hi ha uns factors de correcció per evitar sobreestimacions, perquè la majoria de productes contenen concentracions de residus inferiors que els nivells màxims tolerables. A més, part dels residus s'eliminen amb el processat, preparació i cuinat dels aliments. Als peixos s'ha comprovat que es pot disminuir fins un 10% el nivell de PCBs. Per aconseguir-ho, el peix s'ha de coure amb un dels mètodes següents: bullit, cuit al vapor, al microones, al forn, fregir-lo o fer-lo mig cuit. Altres mètodes de cocció no són tant eficaços ⁵¹.

Taula 3.5. Concentracions mitjanes de residus organoclorats presents en llet. (ng/g de greix extret)

PAÍS	ANY	β -HCH	γ -HCH	t-DDT	PCBs	Referència
Israel	76	NA	265	635	NA	Pines and Cucos 1988 ⁶³
Israel	83	NA	27	14	NA	Pines and Cucos 1988 ⁶³
Grècia	83	6	11	30	0	Fytions <i>et al.</i> 1985 ⁶⁴
Canadà	86	NA	NA	8,6	15	Frank and Braun 1988 ⁶⁵
Israel	86	NA	13	*55	NA	Pines and Cucos 1988 ⁶³
Canadà	?	NA	NA	*9	15	Davies 1988 ⁶⁶
Hong Kong	87	9		20	NA	Man Hing Ip 1990 ⁶⁷
Índia	?	9	200	NA	NA	Verma 1990 ⁶⁸
OMS	?	NA	NA	NA	20-240	WHO 1993 ⁵¹
Espanya	72	NA	100	250	NA	Carrasco <i>et al.</i> 1986 ⁶⁹
Espanya	77	NA	71	100	NA	Pozo <i>et al.</i> 1977 ⁷⁰
Espanya	87	9	24	21	NA	de la Riva <i>et al.</i> 1990 ⁷¹
Espanya	90	26	34	*14	579	Hernandez <i>et al.</i> 1994 ⁵⁰

t-DDT quantificació del DDT i els seus derivats * sòls DDE, NA No Analitzat

Taula 3.6. Concentracions de Residus organoclorats presents en vegetals.

PAÍS	ANY	Productes	β -HCH	γ -HCH	HCB	t-DDT	PCBs	Referència
Vietnam	91	*Arròs	1800	360	8,7	710	750	Kannan <i>et al.</i> 1992 ⁵⁴
		*Llegums	35	4,5	1	110	100	
		*Oli	29	6	1,2	67	21	
		*Mantega	58	3,5	536	8,4	20	
Canadà	?	~Fruita				<0,5	0,7	Davies 1988 ⁶⁶
		~Verdura				0,3	<0,1	
		~Productes blat				<0,5	<3	
OMS	?	*Fruita i verdura					<10	WHO 1993 ⁵¹
		*Mantega					5-200	

t-DDT quantificació del DDT i els seus derivats * Concentracions mesurades en ng/g de greix, ~ Concentracions mesurades en pes total de l'aliment (ng/g de pes)

3.5.1.2. Hàbits alimentaris

Un factor important d'exposició el constitueixen els hàbits alimentaris d'una persona o població.

A les comunitats que històricament tenen el peix com aliment principal, cas del Japó ⁷² i Finlàndia ^{73 74}, els constitueix la principal font d'impregnació de PCBs. En altres grups, com pescadors esportius d'USA i Canadà, habitants pròxims al riu Elba a Alemanya i algunes

comunitats àrtiques, com són els inuits ⁷⁵, en els quals el consum de peix és freqüent, molts individus superen les entrades diàries de PCBs acceptades com a valor màxim ⁷⁶⁻⁸¹.

Taula 3.7. Concentracions mitjanes de residus organoclorats presents en productes animals (ng/g de greix extret) ppb.

PAÍS	ANY	CARN	β-HCH	γ-HCH	HCB	t-DDT	PCBs	Referències
USA	75	Diversos	0,5	0,2	NA	14	NA	Johnson and Manske 1977 ⁸²
Nigèria	83	Boví	10	0	0	80	NA	Atuma 1985 ⁸³
		Pollastre	30	30	0	0	NA	
Iraq	83	Boví	NA	116	NA	875	NA	Al-Omar <i>et al.</i> 1985 ⁸⁴
		Oví	NA	225	NA	1048	NA	
Hong Kong	87	Diversos	NA	NA	NA	40	NA	Man Hing Ip 1990 ⁶⁷
Canadà	87	Porcí	NA	NA	NA	*2,2	3,3	Davies 1988 ⁶⁶
		Boví	NA	NA	NA	*2,9	>3	
		Pollastre	NA	NA	NA	*0,5	>3	
		Ous	NA	NA	NA	*0,2	>3	
Vietnam	91	Diversos	280	11	2,4	3200	480	Kannan <i>et al.</i> 1992 ⁵⁴
		Peix	140	25	3,7	2000	760	
		Marisc	250	11	3,6	660	1400	
OMS	?	Greix	NA	NA	NA	NA	20-240	WHO 1993 ⁵¹
		Peix	NA	NA	NA	NA	10-500	
Espanya	72	Diversos	NA	70	NA	253	NA	Carrasco <i>et al.</i> 1986 ⁶⁹
Espanya	?	Porcí	NA	3	230	120	NA	Pozo <i>et al.</i> 1982 ⁷⁰
Espanya	90	Boví	3,4	1,5	0	*23	765	Hernandez <i>et al.</i> 1994 ⁵⁰
		Porcí	1	0,6	0	*4	787	
		Oví	45	6,9	0	*54	1032	
		Pollastre	50	59	0	*39	664	

Les poblacions on la carn i els derivats làctics constitueixen la principal font d'alimentació, i, per tant, també de residus organoclorats; cas del Canadà ⁸⁵, Alemanya ⁸⁶, Holanda ⁸⁷ i la major part de països occidentals; els individus no arriben a consumir diàriament nivells considerats de risc; de totes formes s'aconsella el control dels mateixos.

En moltes de les comunitats asiàtiques (Vietnam, Tailàndia, Índia) i en algun país europeu, com per exemple Eslovènia ⁸⁸, les dietes es basen en els vegetals (verdura, cereals, fruita...), per tant la major part dels PCBs que ingereixen prové d'aquests productes.

3.5.1.3. Monitorització dels nivells ambientals

Per poder determinar les concentracions ambientals i els possibles riscos patològics, s'aconsella realitzar mesures periòdiques sobre les diferents poblacions.

Les exposicions mesurades per Eckhard Denker i presentades en el 16è simpòsium sobre clorats i compostos relacionats realitzat a Amsterdam al 1996 ⁸⁹, mostraren unes dades segons les quals al mesurar PCBs en anguiles i bacallans, durant els mesos de primavera i estiu, les concentracions variaven dintre d'una mateixa espècie tant en la concentració com en el patró d'acumulació de PCBs. És, per tant, l'època de mesura un altre factor a tenir en compte per poder comparar les mesures.

3.5.2 METABOLISME I ELIMINACIÓ

3.5.2.1. Metabolisme

Després de l'absorció, els PCBs són aclarits de la sang per mitjà de l'acumulació en fetge i diferents òrgans del cos, especialment en aquells que contenen un elevat contingut en teixit adipós, o són excretats per orina i bilis després d'ésser metabolitzats cap a molècules més hidrosolubles.

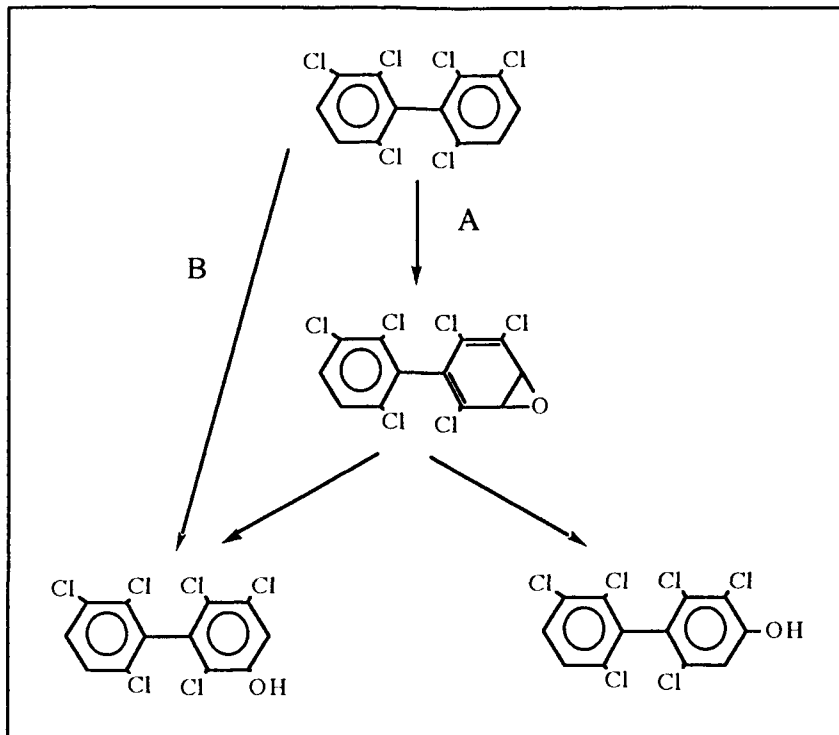
El seguiment i la determinació de les vies metabòliques i la cinètica dels PCBs és complicada a causa de la diferent estructura i comportament dels 209 compostos englobats amb aquest nom genèric ⁵¹. Un exemple el trobem amb la semivida determinada per a 3 congèneres: el 2,4,4'-triclorobifenil, el 2,4,5,4'-tetraclorobifenil i el 2,4,5,2',4',5'-hexaclorobifenil, la qual és de 3, 8,4 i 27,5 anys respectivament ⁴⁸.

La semivida de cada PCB està afectada per la presència de carbonis adjacents sense substitucions, pel nombre de clors de la molècula i per la disposició espacial dels substituents⁴⁸. Experimentalment s'ha demostrat que en rates la velocitat de metabolització i excreció dels PCBs ingerits per via oral disminueix amb l'augment de cloració. Al 1980, Matthews i Tuey *et al.* ⁵¹ injectaren per via intravenosa hexaclorobifenils simètrics i mataren les rates a intervals de 15 min al principi i les últimes al cap de 42 dies; l'isòmer 2,3,6,2',3',6'-hexaclorobifenil es metabolitzà més ràpidament i fou pràcticament eliminat en comparació amb altres congèneres (via metabòlica del 2,3,6,2',3',6'-hexaclorobifenil (figura 3.4.). Els resultats indicaven un metabolisme lent dels hexaclorobifenils quan la disposició espacial dels àtoms de clor inhibia la formació de productes oxidats.

Els principals metabòlits són les formes hidroxilades ⁹⁰ i els derivats metòxids. També s'han identificat metabòlits amb grups sulfurs, trans-dihidrodiols, PCBs polihidroxilats i derivats de l'èter etílic. Segons Lay ⁵¹, les principals formes d'eliminar triclorobifenils serien els compostos dihidro-, dicloro- i els conjugats glucurònics. Per tant, les principals vies de metabolització es consideren la dechloració i l'oxidació:

Formació de compostos hidroxilats: la ruta d'hidroxilació és la metabòlicament predominant. Tomaszewski ⁹¹ proposa 4 mecanismes per a la hidroxilació aromàtica:

1. Abstracció: el mateix autor l'exclou com a probable degut al seu elevat cost energètic.
2. Addició directa: aquest camí s'ha proposat per explicar la *para*- hidroxilació de bifenils i clorobifenils,



A i B fan referència a la presència de dues vies alternatives per arribar a la forma hidroxilada. Una a través de la forma arenòxid i l'altra a través d'altres compostos no determinats

Figura. 3.4. Metabolisme del 2,2',3,3',6,6'-hexaclorobifenil ⁹¹

3. Rearranjament per addició: aquesta proposta en un principi fou exclosa, però estudis més recents, realitzats per Swinney, permeten explicar amb un sol mecanisme d'hidroxilació la formació de molts dels productes trobats
4. Inserció directa: permetria explicar la *meta*-hidroxilació dels bifenils, com per exemple els 3-hidroxibifenil.

Els bifenils 2,2'-; 2,4-; 2,3-; 3,3'- i 4,4'-diclorobifenil són transformats cap a diclorohidroxibifenils (figura 3.5.). En el cas del 4,4'-diclorobifenil els metabòlits majoritaris trobats en femtes i orina de gos, rates i ratolins són 3,4'-dicloro-4-bifenilol i 4,4'-dicloro-3-bifenilol ⁴⁸.

Els principals enzims implicats en el metabolisme són els enzims oxidases hepàtiques mixtes dels complexos citocròmics P450 i P448.

En el cas dels conills s'ha pogut identificar com a enzim implicat en el metabolisme l'epoxi hidroxilasa, facilitant la formació de compostos hidroxilats (figura 3.6.).

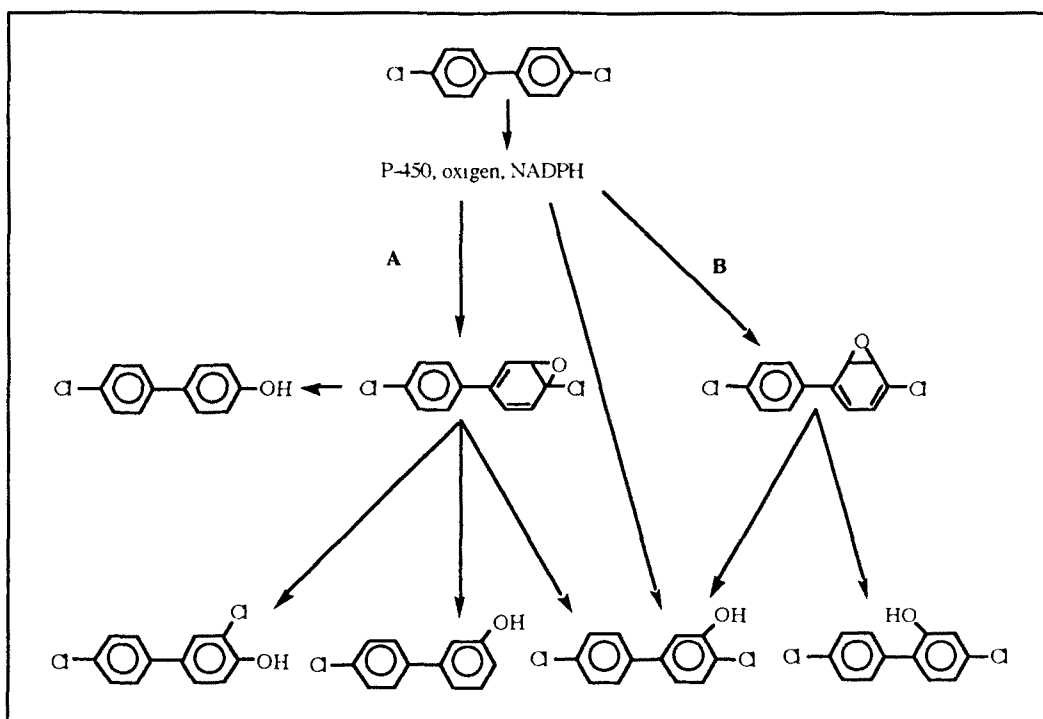


Figura 3.5. Metabolisme de 4,4'-diclorobifenil ⁹¹

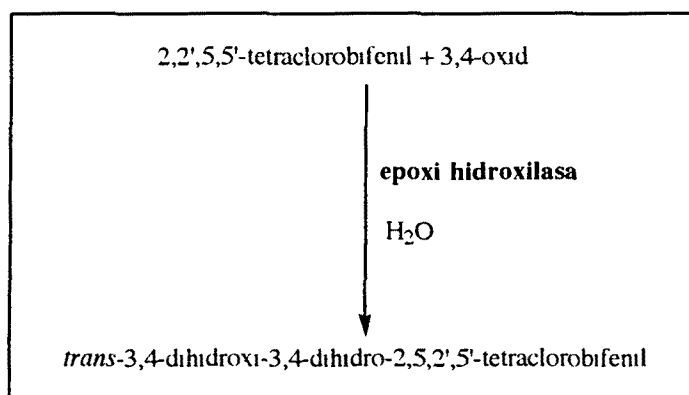


Figura 3.6. Reacció metabòlica als conills ⁵¹

Formació de metabòlits metilsulfònics: els conjugats amb glutatió es converteixen per trencament de molècules en conjugats cisteïnics o tiòlics, aquests últims són transportats a l'interior del fetge on són metilats gràcies a la tiol-S-metiltransferasa i oxigenats a través dels sistemes citocròmics oxidases P448 i P450 o la UDP-glucorinil-transferasa del fetge, que els glucorinitza donant lloc als derivats metil sulfònics. Rates tractades amb 2,5,2',5'-tetraclorobifenil eliminaren per femta 6 metabòlits sulfurats i 5 de no sulfurats. La velocitat d'eliminació en una setmana fou del 1,7% i del 43% de la dosi administrada respectivament ⁵¹.

La formació de compostos com els derivats tioèters, inclòs el glutatió, cisteïna-glicina, cisteïna i conjugats N-acetilcisteïna (àcid mercaptúric), es consideren productes intermediaris

d'una de les rutes de desintoxicació. La ruta de l'àcid mercaptúric juga per tant un paper important en el metabolisme dels PCBs (figura 3.7.)⁹¹.

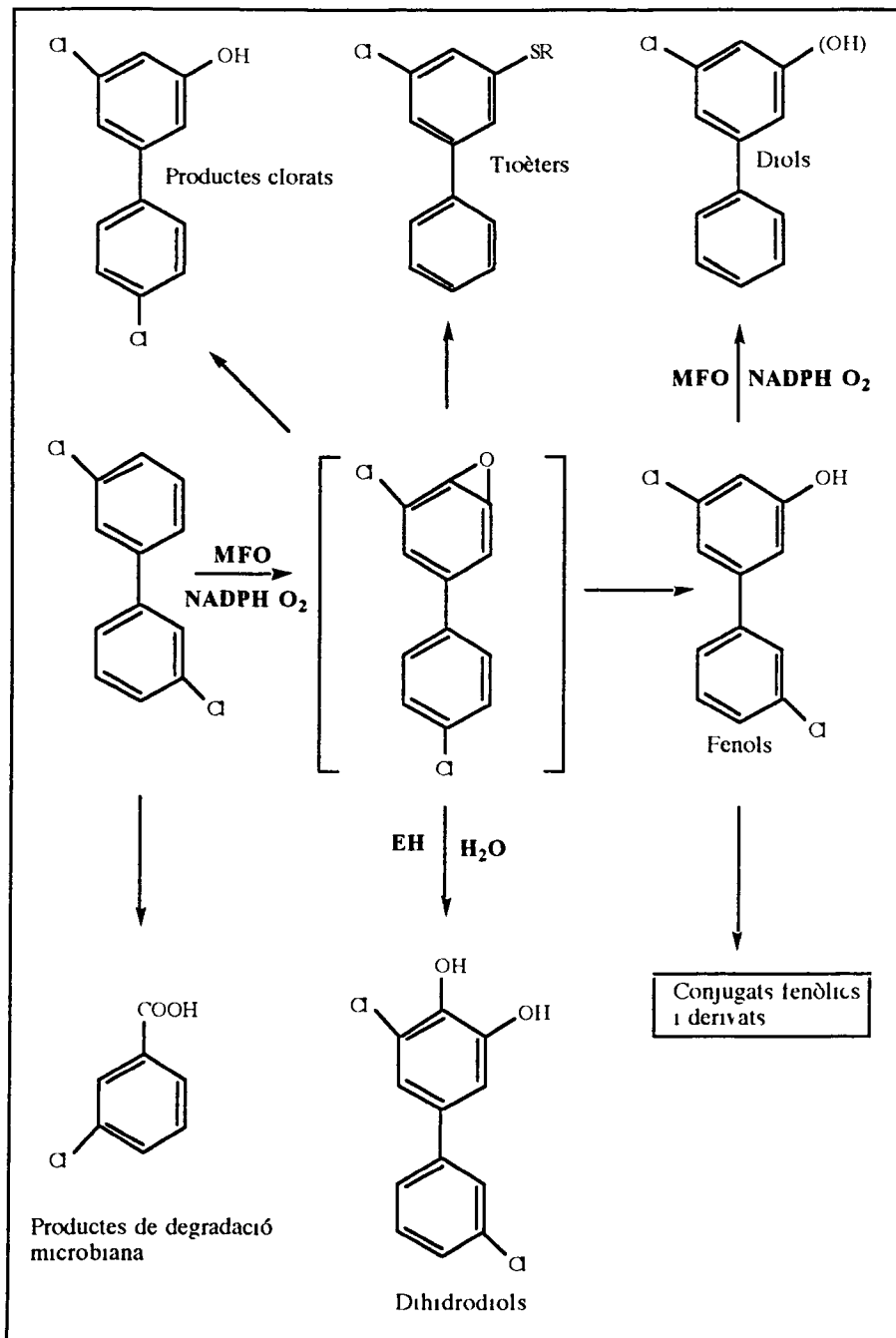


Figura 3.7. Metabolisme general dels PCBs

Les característiques químiques dels PCBs podrien explicar el metabolisme diferencial dels congèneres, així com la bioacumulació diferencial. En distints experiments s'han arribat a determinar com a factors importants:

1. La presència d'àtoms de carboni consecutius no substituïts, com a mínim en un dels anells, possibilita la metabolització dels PCBs. Són especialment susceptibles aquells congèneres que tenen implicats els C₃ i C₄. La presència d'aquests carbonis afavoreix la formació d'òxids d'aril com a intermediaris, i posteriorment, la dels metabòlits hidroxilats. Els grups òxids d'aril estan associats al metabolisme de moltes substàncies i se'ls atribueix activitat tòxica hepàtica i, fins i tot, carcinogènica.
2. La presència de l'enllaç entre benzens dirigeix el metabolisme cap a la posició *para* de la molècula, per aquest motiu el grup de metabòlits majoritaris el formen els 4-hidroxi bifenil i, en quantitat inferior, els 2 i 3-hidroxibifenil creats per l'activitat d'oxidases hepàtiques mixtes presents als citocroms P448 i P450. Es planteja que estigui involucrat en la formació d'aquests metabòlits un precursor electrofílic, un òxid d'aril, que actuaria com a metabòlit intermediari comú.
3. La hidroxilació seria afavorida per la disposició *para*, com a mínim en un dels anells fenòlics clorats, a no ser que aquesta posició estigui amagada, per exemple que tinguin clors a les posicions 3 i 5.
4. Els congèneres amb clors en posició *orto* o *meta* limiten l'eliminació i afavoreixen l'acumulació als teixits.
5. Els PCBs de baixa cloració hidroxilen en ambdós anells els carbonis en posició *para* respecte els clors.
6. Un augment en el nivell de cloració dels compostos està directament relacionat amb la disminució del metabolisme dels compostos amb més clors.
7. Diferències en la disposició de PCBs existents entre les espècies animals. En experiments realitzats en micos, rates i gossos es comprova una diferent eliminació dels distints congèneres, sobretot amb els gossos. Les diferències entre les distintes espècies s'explicaria pels diferents nivells basals dels isoenzims P450 responsables del metabolisme dels PCBs ⁹¹.

3.5.2.2. Eliminació

Estudis realitzats amb rates, per Lans i col·laboradors ⁹³, mostraren l'afinitat dels metabòlits hidroxilats dels PCBs per les proteïnes de transport de les hormones tiroïdals (transtiretina). En aquest mateix estudi es dugué a terme la comprovació de l'afinitat de la transtiretina humana pels PCBs hidroxilats en assaigs *in vitro*, el resultat fou que també s'hi unien.

La principal línia d'eliminació dels PCBs és la femta, però no és l'única, qualsevol secreció corporal que tingui caràcter lipòfil pot contenir organoclorats, per exemple la llet materna dels

mamífers, la cera de les orelles, els cabells, ous o fetus. Algunes d'aquestes formes estan limitades a les femelles, cas de la llet (que a més representa un risc per a les cries). A nivell humà no es considera una descàrrega important dels nivells corporals, però si representa un possible risc pels nounats. La via biliar és poc efectiva en l'eliminació dels metabòlits, el motiu és la reabsorció que sofreixen tant a nivell de conductes biliars com d'intestins a causa de llur polaritat i de llur diferència de concentració entre la llum del tub i els teixits que l'envolten⁵¹. A través de l'orina també es produeix una certa eliminació, encara que en comparació de les secrecions més lipòfiles les quantitats són mínimes. Els metabòlits dels PCBs més clorats s'eliminen per femta.

La via d'eliminació de les formes invariants és la fecal (no biliar) per pas directe a nivell d'intestí entre la sang i el contingut intestinal. Segons alguns investigadors és possible incrementar l'excreció intestinal no biliar dels compostos organoclorats no metabòlitzats addicionant olis minerals a la dieta^{94, 95}. Les formes invariants es recuperen: un 16% de la femta i un 1% de l'orina.

3.5.3. BIOACUMULACIÓ

3.5.3.1. General

Un cop els PCBs han entrat dins l'organisme, aquest té diversos factors que influencien la seva concentració o l'eliminació. Entre aquests factors hi ha: la durada de l'exposició, la via d'entrada, les característiques físico-químiques dels PCBs (grau de cloració, disposició espacial dels clors, afinitat pels lípids, velocitat de metabolització i eliminació, entre d'altres), la quantitat de teixit adipós i altres exposicions simultànies; així com diferents paràmetres biològics. Per exemple els òrgans o sistemes amb un alt contingut amb greix i/o un elevat volum tendeixen a acumular més PCBs que la resta. Alguns dels principals dipòsits són el fetge i la musculatura. El primer pel seu elevat contingut en greix i el segon pel volum, i ambdós per llur elevada irrigació. Després poden arribar a altres teixits pels quals els PCBs tinguin més afinitat però estiguin menys irrigats, com poden ser el teixit adipós i la pell⁴⁸.

La coincidència de contaminació amb altres productes pot establir accions sinèrgiques o antinèrgiques. Per exemple l'exposició simultània a PCBs i cadmi provoca un augment de l'absorció de PCBs, secundari a les modificacions del metabolisme dels lípids. Aquestes alteracions es creu que estan relacionades amb la disminució de la població d'algunes espècies d'aus^{96, 97}.

El lent metabolisme i eliminació dels PCBs junt amb la baixa volatilitat i degradació ambiental, així com la poca solubilitat en l'aigua i l'elevada lipofília faciliten que es produeixi l'acumulació d'aquests compostos als éssers vius, aquest fenomen rep el nom de bioconcentració. No tots els congèneres tenen una acumulació igual, alguns es mantenen més

fàcilment que altres, els congèneres que es troben més freqüentment acumulats al greix dels éssers vius són: 26, 52, 66, 70, 95, 99, 101, 105, 110, 118, 132, 135, 138, 149, 151, 170, 177, 180, 187, 201 i 206.

Taula 3.8. Concentració de PCBs a diferents nivells de les cadenes tròfiques

ORGANISMES	CONCENTRACIONS (µg/g)
Animals marins	
Zooplanton	< 0,003 - 1,055
Marisc	< 0,003 - 7
Foques	3 - 212
Balenes i dofins	0,012 - 147
Peixos	
Peixos d'aigua dolça	0,1 - 15
Peixos d'aigua salada	0,03 - 190
Ocells	
Nord Amèrica	0,1 - 14000
Europa	0,5 - 9570
Ous	0,1 - 434
Animals Terrestres	0,01 - 45
Humans	
Tx. Adipós (població general)	0,3 - 10,0
Plasma (població general)	0,001 - 0,029
Plasma (exposició ocupacional)	0,036 - 1,9
Tx. Adipós (Yusho)	0,7 - 75,5
Plasma (Yusho)	0,002 - 0,015
Llet	0,01 - 0,39
Lípids extrets de la llet	0,01 - 18,6

Tx= teixit

Reproducció d'una taula d'Ericson M (1986) *Analytical Chemistry of PCBs* ⁹⁸

El greix i la llet de foques, balenes i mamífers Àrtics i Antàrtics ⁵¹ presenten uns nivells de PCBs en cetacis superiors als trobats en mamífers i ocells terrestres. El contingut en greixos del teixit adipós i de la llet és molt superior als organismes que viuen prop dels pols. Aquesta seria una part de l'explicació. Una altra implicaria la major capacitat metabòlica dels organismes terrestres en front dels marins ⁹⁹.

En un estat d'equilibri entre els PCBs que entren a l'organisme i els que són excretats, qualsevol canvi que es produeixi en la concentració de PCBs o en el volum d'un teixit es correspon amb un canvi en tots els teixits. Per exemple una disminució dels PCBs hepàtics per un augment del metabolisme o excreció repercuteix en una disminució proporcional en la resta de teixits. En el cas d'un dejuni llarg (migracions, hivernació,...) es produeix una disminució del teixit adipós el que provoca una mobilització dels PCBs que es troben en aquest teixit cap a altres zones com el cervell, el pulmó, el múscul esquelètic, la pell, el fetge i la sang amb el consegüent perill d'acumulació en òrgans més sensibles com el cervell que podria arribar a provocar la mort de l'individu ⁴⁸.

Els PCBs, com la majoria d'organoclorats, presenten el fenomen de la biomagnificació: increment de les concentracions a mesura que s'augmenta de nivell tròfic. Aquesta característica és típica de substàncies poc tòxiques a nivells baixos i de degradació molt lenta.

Els organismes de la base de la piràmide tròfica, malgrat tenir concentracions baixes, llur capacitat d'acumulació és superior a la dels nivells alts. Aquesta hipòtesi és plantejada degut a les característiques lipòfiles dels PCBs i trobar-se en medis com aigua o adherides als sediments, d'on els éssers vius, al tenir un contingut superior de lípids, els serà fàcil d'extreure'ls. En canvi els organismes dels nivells superiors els extreuen d'un medi que conté lípids i, per tant, llur recuperació és inferior.

3.5.3.2. Humana

Com la majoria de mamífers l'home acumula PCBs segons uns factors com són: la durada de l'exposició, la via d'exposició, l'estructura química, les característiques físiques, la quantitat de greix, la dieta i altres exposicions simultànies, així com diferents factors biològics relacionats amb l'individu.

Segons uns estudis epidemiològics, realitzats per Wolff al 1992 ¹⁰⁰ sobre persones exposades a una contaminació, s'observà que els primers PCBs a desaparèixer de l'organisme eren els menys clorats, amb la qual cosa es tendia a acumular els compostos amb un més elevat nivell de cloració. En humans els congèneres majoritaris es consideren: 74, 118, 138, 153, 170, 180, 187 i 194 ¹⁰¹. Luotamo, al 1991, relacionà la presència de compostos amb un baix nivell de cloració amb una exposició recent a PCBs ⁷³.

Els trobem presents als òrgans del cos repartits segons el tant per cent de greix de cada teixit o òrgan. Els podem trobar a les glàndules suprarenals i la placenta, malgrat que el fetus en els seus 7 primers mesos n'acumula poc a causa del seu baix contingut en greix ⁵¹.

En examinar dones embarassades exposades a PCBs (Kaneclor 300 i 500) es van trobar nivells baixos tant a la sang del cordó umbilical com al líquid amniòtic, encara que aquestes concentracions eren inferiors a les trobades a la sang materna. A les dones amb nounats apareix un altre punt d'acumulació; la llet. És un líquid corporal amb elevat contingut en greix que després passarà al nadó.

Als diversos estudis realitzats per mesurar els PCBs del cervell s'ha observat que la seva acumulació és relativament baixa en comparació amb altres òrgans (cor, fetge, ronyó i pell). Els PCBs presenten afinitat pels triglicèrids i molt poca pels fosfolípids, el que explicaria la baixa concentració de PCBs al cervell en front de fetge, cor o pell ⁵¹.

Menció a part mereix la bioacumulació als nadons. L'exposició infantil es dona per via intrauterina, relacionada amb les substàncies que es troben a la mare, i per l'exposició post part, donada a través de l'aliment, principalment la llet materna. La major part de compostos organoclorats, la criatura els rep a través de l'aliment. La transmissió intrauterina és molt baixa, però prou important per produir certs efectes al fetus en no tenir encara desenvolupades les defenses i proteccions que es troben en nadons, infants i adults, com per exemple la barrera hematoencefàlica.

Fein *et al.* al 1984¹⁰² i Gladen *et al.* al 1988¹⁰³ van mesurar els nivells de compostos organoclorats en sèrum matern del cordó umbilical i del teixit adipós i ho correlacionaren amb les mesures fetes al sèrum fetal. Es comprovà un nivell més baix al fetus que al sèrum matern a causa del baix contingut en lípids. Però ajustant el resultat trobat al fetus al seu contingut lipídic, els nivells foren més similars. L'exposició prenatal depèn per tant de la càrrega de PCBs que conté la mare i no del nivell plasmàtic o de la quantitat ingerida durant la gestació. Mares exposades a alts nivells provocarien una intoxicació uterina al fetus que es podria traduir en efectes clínics de llarga durada com a conseqüència de la lenta eliminació del producte.

La llet materna és un important vehicle de transmissió d'aliment i de defenses vers els nounats, però també es converteix en una font de contaminació d'una sèrie de productes xenobiòtics de caràcter lipòfil. És el cas dels compostos organoclorats. La incorporació dels residus organoclorats a l'organisme està relacionada amb la durada del període de lactància, sobretot si aquesta és de llarga durada¹⁰⁴ i de la riquesa en lípids de la llet. L'absorció d'aquests productes es troba entre el 50 i el 90% al trobar-se associats als lípids.

3.5.4. TOXICITAT DELS PCBs

La semblança als efectes presentats per un grup de tòxics amb anells aromàtics, com són els PCDDs, els PCDFs i els PCBs, fa pensar en un mecanisme d'acció molt semblant entre ells.

La principal variació radica en la concentració mínima per presentar algun dels efectes associats.

Entre tots els compostos el que és considera més tòxic és el 2,3,7,8-TCDD, el qual s'ha prèns com a prototip del grup. Aquest ha estat objecte d'una gran part dels estudis duts a terme fins ara i destinats a interpretar els mecanismes d'acció de dioxines, PCDFs i PCBs.

3.5.4.1 Mecanisme d'acció del 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina

En estudiar el mecanisme d'acció del 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina (TCDD) s'ha identificat una elevada afinitat per algunes proteïnes intracel·lulars. Aquesta unió presenta la característica de saturabilitat. També s'han trobat antagonistes específics. Totes aquestes

característiques fan pensar que les proteïnes en qüestió siguin receptors o que entre aquestes n'hi hagi un.

Aquests tipus de molècules es troben a totes les espècies i les diferències radiquen en la diferent quantitat que en presenten i les petites variacions entre les espècies. Entre els teixits també existeixen les diferències de quantitat. Estudis *in vivo* mostraren que en administrar PCBs a diferents soques de ratolins les més sensibles presentaven immunodepressió, alteracions a la pell, disminució del pes, atròfia del timus i afectació sobre la gestació i la reproducció. En canvi les soques menys sensibles només presentaven alguns d'aquests efectes. En estudiar els teixits de les diferents soques es va veure que les poc sensibles tenien un contingut inferior de receptors Ah als teixits hepàtics i extrahepàtics. La resposta clínica de diferents soques de ratolins fou proporcional al nombre de receptors Ah citoplasmàtics que contenien les cèl·lules ^{105, 106}.

Aquestes proteïnes intermèdies també donen resposta amb la presència d'altres hidrocarburs aromàtics, per la qual cosa se l'anomenà receptor Ah. Altres característiques d'aquest receptor és la seva unió específica a una zona del DNA, i la seva dependència d'unir-se a un factor per a la transcripció. El constitueixen com a mínim 3 subunitats proteiques diferents de 95, 105 i 115 Kdaltons i és localitzat a l'interior de la cèl·lula. Entre els gens amb els quals s'uneix s'ha identificat el dels enzims del complex citocròmic P4501A1 (figura 3.8.).

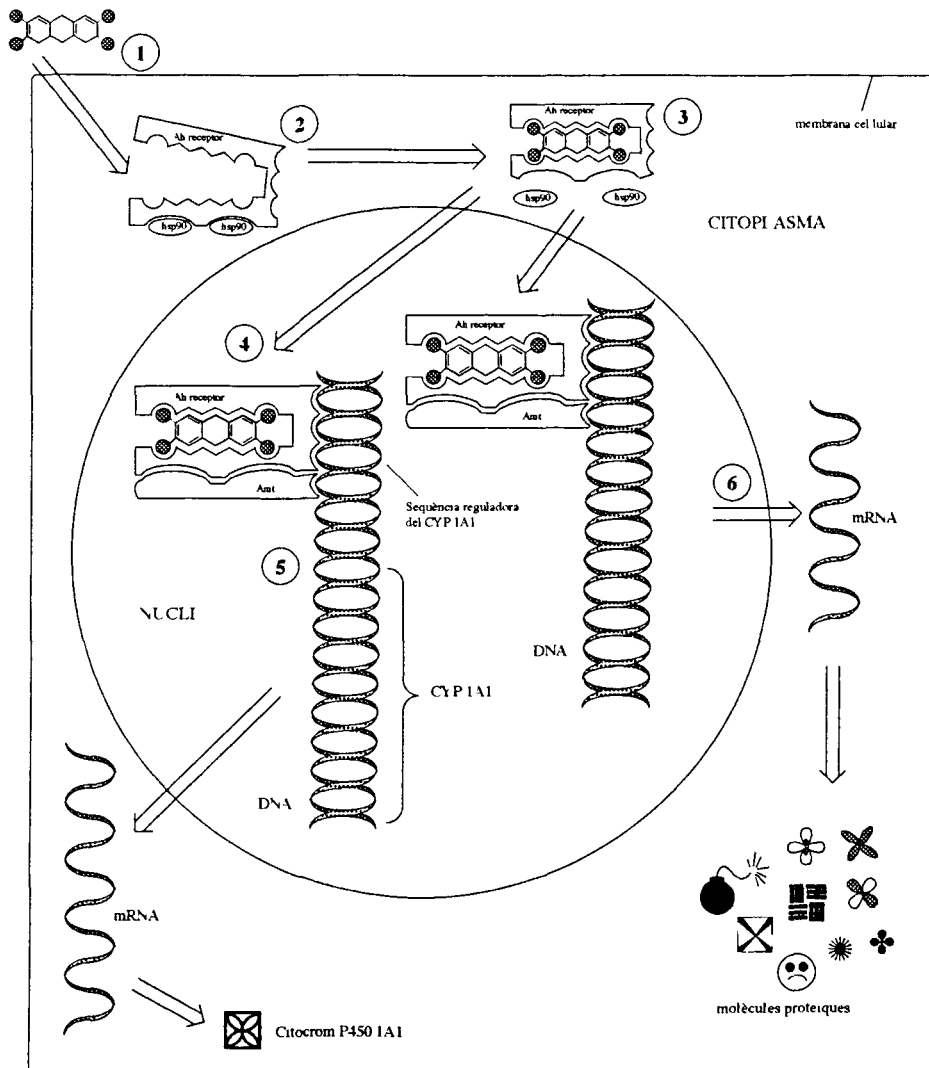
Gran part de la toxicitat dels PCBs, PCDDs, PCDFs i PBBs està correlacionada amb l'afinitat que presenta cada producte pel receptor Ah.

La unió al receptor dóna lloc a la síntesi d'enzims. El seu mecanisme d'acció és molt semblant al que es descriu per les hormones esteroidals:

1. El lligand passa a través de la membrana cel·lular i s'uneix al receptor citoplasmàtic.
2. El complex receptor-lligand es trasllada a l'interior del nucli on s'activa, s'uneix a una regió específica del DNA i activa la transcripció del gen.
3. El RNAm es trasllada fora del nucli i comença la síntesi de la proteïna amb els RNAr.

En aquest cas el lligand seria el 2,3,7,8-TCDD i necessitaria per a la seva unió l'ATP i grups sulfhidrils.

Les proteïnes o enzims als quals afectaria serien el citocrom oxidasa mitocondrial P450 i la CYP1A1 (citocrom oxidasa P448 i P₁450) amb activitat aril hidruro hidroxilasa (AHH) ^{107, 108}. És precisament l'activitat AHH la que s'utilitza com a mesura per quantificar l'afinitat pel receptor citoplasmàtic Ah i la capacitat inductora dels enzims. Les soques que presenten un baix nombre de receptors Ah o alteracions en la seva estructura mostren més resistència als efectes.



- 1 La molècula de dioxina arriba i travessa la membrana cel·lular
- 2 Al citoplasma hi ha el receptor Ah, el qual normalment està unit a molècules proteiques hsp90
- 3 Les molècules de dioxina s'acoblen amb el receptor Ah i li provoquen canvis configuracionals amb alliberament de les proteïnes hsp90
- 4 Receptor Ah i dioxina entren al nucli on s'uneixen a una proteïna Amt. La combinació d'aquestes molècules encaixa amb una porció específica del DNA. La seqüència d'unió s'assembla a la que regula l'activitat del gen CYP1A1
- 5 El gen produeix les seves còpies de mRNA, les quals emigren cap al citoplasma on controlen la síntesi de l'enzim citocrom P450 1A1 i n'incrementen els seus nivells cel·lulars
- 6 El receptor Ah també pot unir-se a altres seqüències de DNA. Regula la seva activitat i influencia la síntesi d'una vintena de proteïnes més, a part de la citocrom P450 1A1. Malgrat tot, no es coneix quina d'aquestes proteïnes és la responsable dels efectes tòxics de les dioxines

Figura 3.8. Acció a la cèl·lula ¹¹⁵

Dels resultats s'extreu que existeix una excel·lent correlació entre l'afinitat d'unió al receptor Ah i la inducció d'activitat AHH.

El gen CYP1A1 codifica per enzims que es troben tant al fetge com fora del fetge.

La inducció dels enzims provoca un augment del metabolisme enzimàtic, donant lloc a l'aparició de metabòlits inerts i de fàcil eliminació, i de metabòlits actius que poden tenir una toxicitat més elevada que els productes inicials. Algunes característiques de tipus gènic poden facilitar que no es produeixin alguns efectes o disminuirien el risc de contreure càncer, com és el cas d'un fenotip de metabolització lenta per part d'algun dels enzims afectats o una baixa quantitat de receptors Ah ^{109, 110}. Altres autors postulen la hipòtesi que els subproductes als quals donen lloc els receptors Ah redirigeixen l'especialització de l'epiteli diferenciat, fent revertir les cèl·lules cap a altres de característiques més embrionàries ¹¹¹.

3.5.4 2. Mecanismes d'acció dels PCBs

Les principals víctimes dels PCBs serien els enzims: oxidases de funció mixta, anilina hidroxilasa, O i N-deetilasa, esterases, aril-hidrocarbur hidroxilasa (AHH), NADPH-citocrom reductasa, etc. Tots amb una ubicació tant hepàtica com extrahepàtica i vinculats al sistema citocrom P450. La inducció d'aquests enzims seria el desencadenant dels efectes tòxics. L'activitat inductora es pren com a mesura de la toxicitat dels compostos organoclorats.

Les proteïnes del citocrom P450 intervenen en importants reaccions d'oxidació. Afecten al metabolisme de diversos tipus de molècules com àcids grassos, esteroides, àcids biliars, prostaglandines, leucotriens, amines, fàrmacs, plaguicides, productes d'origen vegetal i contaminants ambientals ^{109, 112-114}. La modificació de la seva activitat afecta en més o menys grau el metabolisme d'aquestes substàncies amb els consegüents efectes per l'organisme.

Els enzims del citocrom P450 tenen una gran especificitat de reacció i substrat, però les diferents espècies presenten variacions als nivells basals de cadascun dels isoenzims del citocrom P450, el que explicaria el metabolisme diferencial entre els distints PCBs i depenen del tipus d'espècie.

Els complexos citocròmics tenen la peculiaritat de què la seva síntesi pot ser induïda per substàncies capaces d'activar la transcripció dels gens que les codifiquen. Alguns dels inductors prototip són el fenobarbital (FB) i el 3-metilcolantrene (3-MC). Els diferents efectes de la inducció per FB i 3-MC resideixen en la diferent capacitat per induir els enzims del citocrom P450 (taula 3.9) ¹⁰⁶.

Taula 3.9. Diferències en la inducció d'isoenzims P450.

FÀRMAC	FENOBARBITAL	3-METIL COLANTRENE
ENZIMS INDUITS	*DMAP: dimetilamoni antipirina N-dealquilasa *Bifenil 4 hidroxilasa *NADPH-citocrom C reductasa	*Citocrom P450 CYP1A2 amb activitat AHH: aril hidrocarbur hidroxilasa. *Citocrom P450 CYP1A1 amb activitat EROD: etoxiresorufin O-deetilasa.

Els PCBs actuarien sobre els enzims del citocrom P450 com a inductors capaços de produir accions de tipus fenobarbital i/o 3-metilcolantrene. Alguns congèneres de PCBs administrats individualment han presentat un dels dos tipus d'accions, depenent de la posició i el nombre de clors a la molècula ^{116 117}. Segons llur tipus d'acció es poden separar en:

1. Derivats *para* i *orto* (4,4' i 2,2') presenten una acció de tipus fenobarbital. La presència de més clors no modifica el tipus d'inducció, però sí la potència. Els enzims induïbles per fenobarbital metabolitzen els diclorobifenils sense disposició coplanària.
2. Derivats *para* i *meta* (4,4' i 3,3') presenten una inducció de tipus 3-MC. Substitucions addicionals a la posició *meta* (5,5') no canvien el tipus d'activitat. En canvi una substitució en *orto* disminueix l'activitat, i 2 substitucions *orto* encara la disminueixen més, però no arriben a eliminar-la. Els isoenzims induïbles per β -naphthoflavone metabolitzen preferentment els congèneres coplanaris, aquesta conformació depèn de la presència o absència de les substitucions dels clors en posició *orto*.
3. La presència de clors en un sol dels anells els fa inactius respecte la inducció enzimàtica.

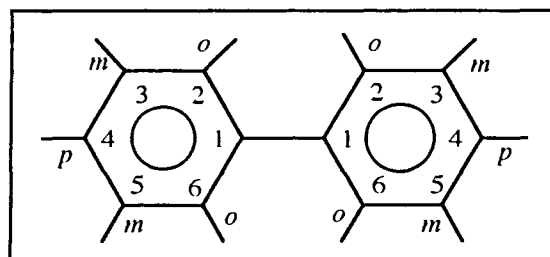


Figura 3.9. Esquema del PCB indicant les posicions *para* (p), *meta*(m), i *orto* (o).

Dels 209 congèneres, es consideren els més tòxics, els que tenen substitucions de clors en posicions *para* i *meta*, i una falta de substitucions en *orto*. La configuració dels PCBs amb aquestes característiques és la que més s'assembla al 2,3,7,8-TCDD

Estudis realitzats sobre ratolins i amb el congènere 3,3',4,4'-tetraclorobifenil (PCB77) presentaren una elevada activitat motora que es podia eliminar al donar als ratolins haloperidol (antagonista de la dopamina). El suggeriment o hipòtesi indicaria un efecte d'aquest PCB sobre

el sistema dopaminèrgic estriatonigral que donaria lloc a una actitud anòmala. En observar a nivell bioquímic aquests ratolins, presentaren una disminució de la concentració de dopamina i dels llocs d'unió del receptor dopamínic als cossos estriats

S'ha demostrat en diferents estudis que els PCBs metabolitzats tant *in vivo* com *in vitro* s'uneixen covalentment a DNA, RNA i proteïnes. No es coneix el mecanisme exacte, però el 4-monoclorobifenil al metabolitzar-se a productes hidroxilats, aquests s'uneixen covalentment al DNA, RNA i proteïnes, causant deficiències al DNA de línies cel·lulars ovàriques d'hàmsster xinès en provocar-los-hi una síntesi de DNA descontrolada ^{91, 118}.

Els congèneres 153 i 136 també presentaren unions covalents amb el RNA i proteïnes hepàtiques encara que a una magnitud diferent. El PCB 136 també s'uní covalentment al DNA cosa que no s'observà en el cas del 153 ^{91, 118}.

Els PCBs presentaren en diferents estudis una major toxicitat a major concentració ^{51, 119}. Es donaren certes circumstàncies que els proporcionaren diferents graus de toxicitat a cada un dels congèneres. Es detectaren variacions en la capacitat d'induir activitat AHH. A més, es correlacionà aquesta capacitat amb la toxicitat atribuïda a cada congènere. La potència inductora d'AHH es correlacionà amb l'afinitat d'unió amb una proteïna citosòlica: la proteïna Ah que actuava com a receptor. Els compostos més actius foren els que presentaren més afinitat.

Altres mecanismes relacionats amb els di- i mono-*orto* explicarien la neurotoxicitat a través dels receptors específics que controlen el contingut intracel·lular de dopamina a les cèl·lules cerebrals. Estudis realitzats al 1991 per Shain i col·laboradors ¹¹⁹ arribaren a la conclusió que es tractava d'un efecte la potència del qual no estava relacionada amb el nombre de clors, però sí amb l'estructura del congènere. Els PCBs més potents eren els que tenien clors substituïts en posició *orto*, les substitucions en *para* augmentaven la potència i les *meta* la disminuïen. Els neurotòxics més potents resultaren ser el 2,2'-diclorobifenil, el 2,2',4,6-tetraclorobifenil i el 2,3',4,6-tetraclorobifenil, compostos d'estructura poc semblant al 2,3,7,8-TCDD ¹¹⁹. Segons les observacions realitzades per aquest grup, els compostos que implicaren una major disminució del contingut dopamínic de les cèl·lules tenien les característiques:

1. Eren congèneres amb clors en posició *orto* o *orto* i *para*.
2. Els àtoms de clor en posició *meta* i *orto* disminuïen el caràcter dopaminèrgic, però en *meta*, *orto* i *para* tenien molt poc o cap efecte sobre la competència amb la dopamina.
3. Una elevada cloració no es corresponia amb una disminució de la potència, no obstant un anell completament clorat si que disminuïa la potència dopamínica.

En el procés de neurotoxicitat es considera, que el ió calci juga un important paper en el mecanisme d'acció, encara que en aquest moment no és conegut el funcionament. Es sospita una inhibició del transport sinàptic, relacionada principalment amb els segons missatgers. En estudis presentats per Prasada i col·laboradors ¹²⁰ al 16è simposium sobre dioxines, el congènere 2,2'-diclorobifenil provoca un augment dels nivells de Ca^{2+} , inhibint la presa de Ca^{2+} per part de la mitocòndria i els microsomes, alteraren la producció d'inositol trifosfat (IP_3) i la translocació de la proteïna quinasa C. Actuen també com a potents inhibidors de l'ATPasa- Mg^{2+} en algunes regions del cervell de rates ¹²¹.

Es sospita de la presència d'un altre mecanisme on s'hi veurien implicats els PCBs més clorats (nona i decaclorobifenils), els quals inhibirien la formació de colònies per cèl·lules esplèniques sense que es produeixin induccions microsomals hepàtiques ¹²².

3.5.4.3. Quantificació de la toxicitat dels PCBs

Els PCBs presenten en diferents estudis una major toxicitat a major concentració, però es donen certes circumstàncies que els proporcionen diferents graus de toxicitat a cada congènere.

Es detectaren variacions en la capacitat d'induir activitat aril-hidrocarbur hidroxilasa (AHH). A més es correlaciona aquesta capacitat amb la toxicitat atribuïda a cada congènere. La potència inductora AHH es correlaciona amb l'afinitat d'unió amb el receptor Ah proteic, resultant els compostos més tòxics els que presenten més afinitat pel receptor Ah.

Al 1985, Safe i els seus col·laboradors ^{105, 106} corroboraren la relació entre la toxicitat d'un congènere i la seva afinitat pel receptor Ah. En aquests treballs també mostraren l'existència d'una semblança estructural dels compostos més tòxics amb 2,3,7,8-TCDD, arribant a relacionar estructura d'un congènere amb la diferent activitat de cada PCB.

Estudiant les característiques de l'estructura dels PCBs s'arribà a la conclusió que els congèneres més actius tenien àtoms de clor a la posició *para* dels dos anells benzènics, com a mínim 1 en posició *meta* i cap en posició *orto*. Aquesta distribució espacial els conferia una distribució electrònica i de dimensió semblant al 2,3,7,8-TCDD. Les molècules que complien aquestes característiques els donava una conformació coplanària. D'entre els 209 PCBs, 20 es troben dins d'aquesta categoria.

Les substitucions en posició *orto* s'associen a una disminució de la capacitat inductora enzimàtica. Els bifenils mono-*orto* no tenen una conformació coplanària, però mantenen una certa afinitat pel receptor Ah citosòlic. Dos substitucions *orto* encara permeten menys la conformació coplanària i l'afinitat pel receptor Ah és molt baixa o nul·la.

Mai no es sintetitza i s'utilitza un sol congènere, sempre es troba un conjunt d'ells. La toxicitat d'una barreja està relacionada amb la presència o absència d'uns congèneres determinats, les seves activitats tòxiques relatives i l'abundància individual de cada PCB, més que no pas amb la major o menor quantitat de clor global ¹²³.

Per calcular l'efecte tòxic d'una barreja de PCBs s'ha de considerar la seva composició específica de congèneres. Les concentracions dels compostos més tòxics, els coplanaris *no-orto*, són molt baixes mentre que les dels mono i *di-orto*, són més abundants. A les barreges també es troben unes petites quantitats d'altres productes com policlorodibenzodioxines (PCDDs), policlorodibenzofurans (PCDFs) i policloroquaterfenils (PCQs) (figura 3.10.), els quals produeixen efectes tòxics a concentracions més baixes.

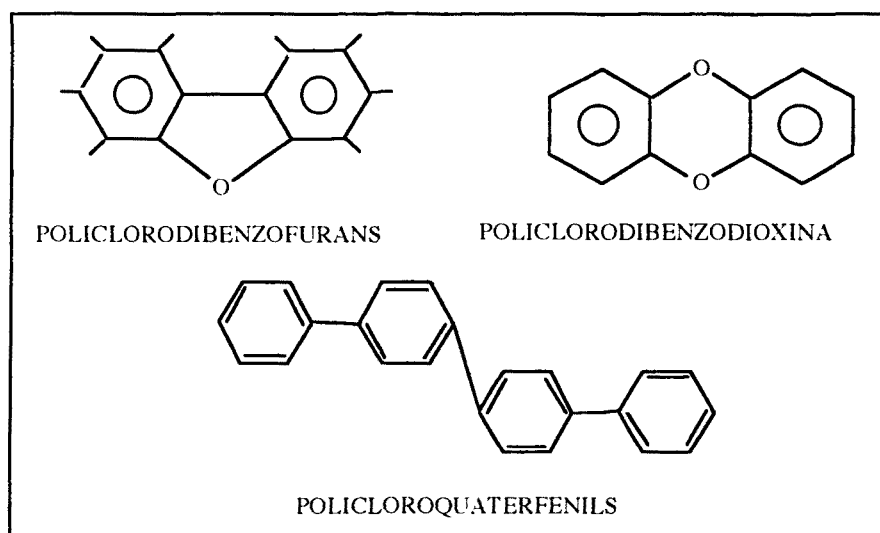


Figura 3.10. Molècules PCDDs, PCDFs i PCQs

La diferent composició de les barreges es reflecteix als residus trobats als organismes. Els compostos coplanaris *no-orto* són poc abundants als teixits i els mono i *di-orto* estan a nivells més alts.

Per poder quantificar i comparar la toxicitat d'un compost aromàtic Safe ideà una magnitud anomenada: Factor d'Equivalència Tòxica (TEF=Toxic Equivalence Factor). La unitat d'aquesta magnitud la constitueix el valor donat a 2,3,7,8-TCDD i es considera la toxicitat més alta. Els altres compostos poden necessitar una dosi 10, 100 ò 1000 vegades superior a les del TCDD per poder produir els mateixos efectes, així la seva activitat es consideraria 0,1, 0,01 o 0,001 TEF ^{56, 124-126}. Permet determinar quantitativament l'aportació de cada congènere individualment i comparar la toxicitat de diferents barreges. Els TEFs representen el potencial tòxic basant-se en dades obtingudes a través de l'experimentació animal i els assaigs *in vitro* entre altres mètodes. Per calcular el TEF de les barreges es calcula per mitjà de la suma aritmètica del producte entre la concentració de cada congènere i la seva toxicitat relativa expressada en TEF.

Però s'ha de tenir present que aquesta valoració de la toxicitat no té en compte:

1. Les relacions entre els diferents congèneres, tant si són de caràcter antagònic com sinèrgic.
2. El caràcter cancerigen de les barreges.
3. El càlcul del TEF individual, malgrat que els diferents valors trobats són molt semblants existeixen certes discrepàncies en la xifra assignada als PCBs menys actius.
4. El càlcul del TEF permet distingir dos tipus de toxicitat, la deguda al propi PCB, és el cas dels coplanaris, i la deguda a l'abundància d'un producte, és el cas dels mono i di-*orto*. Dintre les barreges, com s'ha comentat anteriorment, també hi ha les impureses PCDD i PCDF, encara que en molt baixa quantitat però amb una elevada toxicitat.
5. No es comptabilitza la possibilitat que els compostos mono i di-*orto* actuïn per altres vies diferents a la de 2,3,7,8-TCDD.

Per aquests motius l'aplicació del TEF és limitada i qüestionable.

3.6. EFECTES DELS PCBs

3.6.1. ESTUDIS EN ORGANISMES DE LABORATORI

Estudis de laboratori han permès caracteritzar els efectes dels PCBs:

A. A la majoria d'organismes s'ha comprovat una relació inversa entre el nombre de clors i la toxicitat dels PCBs. Alguns experiments realitzats per Hawes i els seus col·laboradors al 1976⁵¹ amb algues marines, *Chlorella pyrenoidosa*, mostraren una disminució de la velocitat de creixement amb Aroclor encara que a la llarga s'igualaven als controls, a excepció dels cultius contaminats amb Aroclors de baix contingut de clors que no assolien un creixement normal. Per una altra banda també comprovaren una estimulació de la producció de cèl·lules individuals.

Un altre exemple és l'experiment realitzat per Murato i col·laboradors al 1976⁵¹ amb el fong *Aspergillus flavus* cultivat amb diferents Aroclors. Amb els de baixa cloració s'observà una reducció progressiva del miceli i un augment en el contingut relatiu de RNA dins del miceli, però al cultiu amb Aroclor 1260 no es veié un marcat efecte sobre el RNA. Per la majoria d'invertebrats aquàtics hi ha un efecte de grau de cloració dels PCBs, però no una correlació directa. Sovint els PCBs més tòxics es troben entre els de grau mig de cloració.

Encara un últim exemple dut a terme per Dive i col·laboradors al 1976⁵¹, al protozou *Colpodium campylum* a una concentració de 1 mg/L de 2-monoclorobifenil se li detectà més efectes tòxics que en presència de tetraclorobifenil, pentaclorobifenil i hexaclorobifenil.

Als mamífers la letalitat és superior entre els congèneres amb un nombre de clors mitjà, entre 5 i 6 clors, és el cas contrari que s'ha observat als ocells, on la toxicitat va relacionada amb el nombre de clors.

B. Altres experiments corroboren la superior intoxicació a més concentració de PCBs, la dosi dependència. Per exemple, al 1975 Lason i Tiller ⁵¹ experimentaren amb l'alga *Scenedesmus obtusiusculus* a diferents concentracions de PCBs. Comprovaren que a 300 µg/L el creixement i l'adquisició de fosfats es veia afectada; a 800 µg/L es produïa una disjunció en la fosforilació oxidativa i a 1000 µg/L la respiració oxigenada, i per tant la viabilitat del cultiu, es veien inhibides. Glooshenko i Glooshenko al 1975 publicaren uns experiments realitzats amb *Synedra acus* i Aroclor 1242, comprovaren un alentiment en el creixement 3 dies després d'inocular les colònies amb 10 µg/L i al cap de 7 dies s'observà un alentiment en les inoculades amb 1 µg/L ⁵¹. Hasewaga (1973) experimentà amb *Rana chensinensis* i els efectes foren, de mort ràpida a concentracions de 50 - 500 µg/L i als 15, 21 o 32 dies en el cas de 0,5 - 5 µg/L després de la 1a exposició, també presentaren malformacions a la cua ⁵¹.

Al 1991 Shain ¹¹⁹ corroborà una relació entre la concentració i els efectes sobre el sistema nerviós.

C. No totes les espècies presenten una resposta igual als PCBs, algunes han desenvolupat una certa resistència. Per exemple: Glooshenko i Glooshenko ⁵¹ realitzaren l'experiment, nomenat anteriorment, amb les espècies *Synedra acus* (diatomea) i *Scenedesmus quadricauda* (alga verda unicel·lular), la primera espècie presentà efectes als 3 dies i a concentracions superiors a 10 µg/L, en canvi la segona als 3 dies tots els cultius de les diferents concentracions de PCBs presentaven un alentiment del creixement, malgrat que posteriorment es recuperaren tots els cultius a excepció dels que tenien concentracions molt elevades. El mateix demostraren Mosser i col·laboradors al 1972 i Fisher i col·laboradors al 1973 ⁵¹ amb diferents espècies de diatomees. Coper *et al.* al 1984 ⁵¹ realitzaren l'experiment amb *Asterionella japonica* provinent d'un lloc contaminat i *Ditylum brightwehi* que es trobava en una zona poc contaminada. La primera presentava una baixa sensibilitat a PCBs, mentre la segona espècie fou molt més sensible.

D. Les interaccions, però, no solament afecten diferents compostos sinó que també ho fan entre els mateixos PCBs. La presència de coplanaris i no-planaris donen lloc a efectes diferents sobre el fetge i els limfòcits a falta d'algun d'ells. Sargent i els seus col·laboradors al 1991 ¹²⁷ administraren dosis iguals de 2,2',5,5'-tetraclorobifenil i 3,3',4,4'-tetraclorobifenil conjuntament i individualment. Els efectes clínics obtinguts als organismes on interaccionaven foren superiors a la suma dels efectes individuals. Els mecanismes implicats en aquest sinergisme es considerarà que foren: la formació de compostos epòxid durant el metabolisme de 2,2',5,5'-tetraclorobifenil i els canvis que es donaven en l'expressió del receptor Ah. Meisner i

col·laboradors al 1992¹²⁸, estudiant els mateixos isòmers, observaren que en administrar-los conjuntament induïen alteracions a la mitosi i ruptures cromosòmiques, cosa que no es donava en administrar-los per separat. Aquest experiment es realitzà *in vitro*, però no es podia descartar que *in vivo* no es donés una acció sinèrgica semblant.

Eriksson i col·laboradors al 1986⁹⁸, en estudis sobre PCBs, detectaren el diferent comportament dels congèneres segons si tenien clors en posició *orto* o si eren coplanaris. Els primers mostraren efectes sobre receptors nicotínics del còrtex cerebral i els segons sobre els mateixos receptors però localitzats a l'hipocampus. Altres investigacions d'aquest mateix grup realitzades amb ratolins exposats a una barreja de PCBs amb clors en posició *orto* i PCBs coplanaris durant el període de ràpid desenvolupament del cervell neonatal i el sistema colinèrgic, es donaren alguns casos de canvis irreversibles en les funcions del cervell adult. A més a més, l'exposició concreta a PCB52 i PCB126 poden causar efectes interactius en el comportament espontani¹²⁹.

E. Interaccions amb altres productes. Mosser *et al.* (1974)⁵¹ estudiaren com afectaven els PCBs i *p,p'*-DDE a les diatomees (*Thalassia pseudomona*). Als resultats obtinguts s'observà una reducció del creixement quan es tractava amb els compostos per separat i la reducció era a la meitat quan la incubació es realitzava amb les dos molècules. Al realitzar el mateix experiment substituint el *p,p'*-DDE per DDT a altes concentracions hi havia una reducció dels efectes.

La presència de PCDDs i PCDFs també influïren en l'activitat dels PCBs quan s'administraren de forma combinada^{130, 131}.

Degut al seu efecte sobre els receptors nicotínics la presència o exposició a altres compostos que actuin sobre aquests receptors implicaran efectes interactius o d'interferència entre els diferents compostos^{129, 132}.

Els principals efectes en animals de laboratori foren:

1. REPRODUCCIÓ: Reijnders *et al.* 1986⁵¹ experimentà amb la *Phoca vitulina* (foca comú) i trobà que un 83% del grup control quedaven embarassades en respecte del 33% del grup intoxicat. Es compararen els perfils hormonals i no es trobaren diferències entre els dos grups de prenyades. En canvi, en el grup de les no prenyades es detectà un augment dels nivells d'estradiol en les femelles del grup control que no es donà en les intoxicades. En primats no humanoides es detectà un augment del període menstrual i de la sagnia. També s'ha observat una disminució en la producció d'ous.

El congènere 153 ha permès detectar una disminució en el nombre d'espermatozous de l'epididim en la descendència¹³³.

2. REDUCCIÓ DE PES: Platonow i Funnell als experiments realitzats al 1972⁵¹ amb pollastres comprovaren que a certes dosis (500mg Aroclor 1254/Kg) es produïa una reducció en el pes dels animals a les 4 setmanes. *Salmons coho* (salmó) exposats a una dieta semblant també presentaren pèrdua de pes i en la mateixa situació evolucionaren els conills exposats a PCBs
3. ENDOCRÍNICS: accions sobre la glàndula tiroides amb alteracions en els nivells de l'hormona T₄, la qual es sospita que està relacionada amb la inducció de l'activitat de l'enzim T₄-UDP-glucuronil-transferasa, amb un augment de la desactivació de la T₄, amb interferències a les proteïnes de transport de T₄, amb un augment de l'excreció de T₄ i amb una acció directa sobre la glàndula tiroides disminuint-ne la síntesi. L'actuació sobre cadascuna d'aquestes accions, la seva importància i la intervenció directa dels PCBs no són conegudes, per aquest motiu no es pot descartar cap acció^{134, 135}. També afectaria la disminució de l'hormona T₃ observada en estudiar *Oncorhynchus hisutch* (truites de riu) sotmesos a 50 - 500 mg/Kg d'Aroclor 1254.

Els PCBs menys clorats desencadenen en totes les espècies observades uns efectes estrogènics. Es detecta un augment de l'excreció urinària dels 17-cetoesteroides.

4. IMMUNITARIS: animals de laboratori exposats a PCBs mostraren una deficiència immunitària caracteritzada per:
- disminució en la resposta d'anticossos
 - atròfia de la zona cortical del timus
 - reducció del nombre de centres germinals en els nòduls de la melsa
 - disminució del nombre de leucòcits i limfòcits circulants
 - facilitat d'ésser infectat per microorganismes hepàtics (per exemple: *Plasmodium berghei* o *Salmonella typhimurium* i endotoxines).
 - disminució de la immunoglobulina M i A mentre la immunoglobulina G sembla mantenir-se normal.
5. SISTEMA NERVIÓS: rates sotmeses a dosis baixes presentaren alteracions en la capacitat d'aprenentatge¹³⁶. Altres experiments amb rates i simis als que s'administrà dietes riques en compostos organoclorats presentaren alteracions en el comportament que persistien quan els animals arribaven al desenvolupament adult^{137, 138}. Els congèneres no-coplanaris alteren aspectes de funcionalitat del sistema nerviós i el sistema endocrí¹³⁷.

Estudis epidemiològics constaten que l'exposició perinatal a barreges de PCBs provoquen canvis en els transmissors del cervell.

6. AFECCIONS HEPÀTIQUES: l'administració en rates i ratolins de dosis elevades de PCBs provocà disfuncions en el fetge com: hiperplàsia nodular, adenofibrosi, colangiofibrosi, necròsies i hepatomegàlies ¹³⁶. En pollastres es detectà infiltracions grasses al fetge.
7. PELL: estudis realitzats amb pollastres provocaren, en aquests, edemes subcutanis. En conills es detectaren hiperqueratosis cutànies. Els simis presentaren acne, inflamació de les parpelles, alopecía, edemes subcutanis, metaplàsia de l'epiteli vesical i de l'arbre biliar.
8. SANG: en simis s'observaren anèmies i disminucions de les cèl·lules medul·lars globals.
9. ENZIMÀTIQUES: com s'ha comentat a l'apartat de mecanismes d'acció dels PCBs llur presència produeix una disfunció múltiple sobre el sistema microsomal hepàtic (augment de les oxidases de funció mixta dels microsomes hepàtics, esterases i hidrolases). Koss i els seus col·laboradors al 1993 ¹³⁹ els atribueixen les interferències metabòliques i la síntesi i l'excreció de porfirines hepàtiques en rates.
10. EMBRIOTOXICITAT I TERATOGENICITAT: els efectes estrogènics també afecten l'embaràs augmentant la durada, i es relacionen amb pèrdues fetals i alteracions als embrions. Les intoxicacions per PCBs són responsables del neixement de fetus amb òssos curts, alopecies, hiperpigmentació i malformacions.
11. MUTAGENEICITAT I CÀNCERS: molts dels animals emprats als experiments de laboratori (rates, ratolins, truites de riu,...) han mostrat un augment en el nombre de tumors.

Els càncers desenvolupats són molt diversos: tumors de fetge benignes i malignes, pulmonars, de tiroides, sarcomes subcutanis i adenocarcinomes gàstrics entre altres.

Actuarien més com a promotors neoplàsics que com a inductors directes. La seva activitat inductora dels enzims hepàtics augmentaria el metabolisme d'altres tòxics, provocant modificacions de l'activitat carcinogènica d'altres productes, segons comporti la producció de metabòlits tòxics o inerts. Interfereixen en l'expressió de protooncògens ¹⁴⁰.

Algunes mescles comercials de PCBs presenten entre els diferents congèneres, interaccions sinèrgiques que garanteixen una llarga durada de les accions i, probablement, més eficiència.

Jenke i col·laboradors, al 1991 ¹⁴¹ relacionaren l'administració de PCBs amb la transcripció de RNAm qualitativament alterat.

La presència de PCBs s'ha relacionat també amb alteracions cromosòmiques, com canvis mitòtics i alteracions i interaccions gèniques en cromàtides germanes ^{128, 142}. Amb tot això es posaria en entredit la seva no inducció directa.

Mereixen considerar-se a part les neoplàsies hepàtiques i el càncer de mama. El primer perquè es considera que podria donar-se com a estímul d'una regeneració cel·lular ocasionada per una hepatotoxicitat crònica amb resultat de lesions cel·lulars. El segon, pels resultats obtinguts en diversos estudis: per Wolff i els seus col·laboradors ⁸ els residus d'organoclorats tenen un paper etiològic en el càncer de mama, per una altra banda Krishnan i Safe ¹¹⁰ demostraren *in vitro* que concentracions elevades de PCBs i TCDD tenien activitat antiproliferativa sobre cèl·lules tumorals de mama per mitjà de mecanismes relacionats amb els receptors Ah; en el mateix sentit de falta de correlació es detectaren en l'estudi realitzat per Wolff i col·laboradors al 1993 ⁸ i per Krieger i els seus ajudants al 1994 ¹⁴³.

3.6.2. ESTUDIS EN ANIMALS SALVATGES.

Els estudis realitzats al laboratori s'han de confirmar amb les comunitats d'animals salvatges que es troben exposades. Són una bona font d'informació per veure el comportament dels tòxics en presència d'altres compostos amb què poden interaccionar, tant per bé com per mal.

Mason i els seus col·laboradors, al 1986 ¹⁴⁴ detectaren alteracions reproductores a les llúdrigues i als castors de Suècia i Gran Bretanya i ho associaren a nivells alts de PCBs. Everaarts i col·laboradors, al 1991 ¹⁴⁵ també els associaren a alteracions reproductores en aus marines que s'alimenten de moluscs amb concentracions elevades de PCBs.

Algunes de les disfuncions o malalties presentades pels peixos d'aigua dolça s'han relacionat amb contaminants aquàtics: neoplàsies ¹⁴⁶, baix increment del nivell de colesterol sèric com a resposta a "l'stress" en peixos de llocs contaminats per PCBs, hipotiroidisme, goll en salmons dels Grans Llacs Americans,...

Als mamífers marins (dofins, foques,...) se'ls detecta una disminució de la capacitat reproductora.

Ratolins salvatges atrapats en camps contaminats per PCBs presenten nivells d'activitat EROD i CYP1A1 superiors que els capturats en àrees no contaminades.

Al 1990 els dofins del nord-oest del Mediterrani presentaren símptomes d'infecció per un epizoo. En analitzar les vesícules es detectaren PCBs a concentracions d'entre 94 i 670 µg/g de pes i entre 22 i 230 µg de DDT/g de pes. Es suposa que la presència d'aquests alts nivells ocasionessin una deficiència immunitària als dofins permetent el desenvolupament de malalties víriques.

Al 1992, Hall i col·laboradors ¹³⁸, comprovaren que tant en animals salvatges com en animals domèstics es produïa un canvi en el comportament com a conseqüència de la intoxicació per PCBs.

3.6.3. ESTUDIS EN HUMANS

L'estudi directe sobre persones d'un tòxic qualsevol comporta problemes i dificultats:

1. Trobar una població contaminada presenta dificultats tant ètiques com de control i aïllament de la població. Les principals fonts d'estudi són aquelles poblacions que a causa d'algun accident o abocament incontrolat han estat exposades a una elevada concentració del tòxic i els treballadors que utilitzin aquest producte de forma habitual al lloc de feina.

2. Saber si els efectes són deguts a la presència d'altres tòxics de l'ambient o a la suma de més d'un producte.

3. El control de les persones exposades durant un llarg període de temps.

4. Comparar les dades amb altres provinents d'altres zones i temps, amb la possible falta d'informació que comporta i la diferent metodologia emprada.

Els estudis de PCBs s'han beneficiat dels accidents produïts en transformadors i condensadors que contenen PCBs, de les manufactures de material elèctric i especialment dels 2 accidents que tingueren lloc a l'Àsia: el del Japó al 1968 i el de Taiwan al 1978. També ha permès comparar els resultats d'intoxicacions cròniques (treballadors de fàbriques) amb intoxicacions agudes com són els dos accidents esmentats, el que ajuda a diferenciar els efectes deguts a PCBs i els deguts a altres impureses que els acompanyen o que es formen en escalfar els PCBs.

3.6.3.1. Accident del Japó

Durant l'estiu de 1968 a les consultes de Kyushu i al sud de Honshu aparegueren en poc temps unes 1000 persones amb erupcions cutànies inusuals, pústules semblants a l'acne i, en alguns casos, també presentaven espasmes musculars i afeccions oculars. Aquesta sèrie de símptomes es coneixen com al síndrome de Yusho. Al 1982 ja s'havien identificat uns 1788 malats ⁵¹.

Comparant amb malalts d'altres indrets trobaren molts punts de contacte amb una simptomatologia descrita pels americans entre els treballadors exposats a PCBs i les impureses que contenen ¹⁴⁷. En investigacions posteriors es descobrí una fallada en un bescanviador de calor emprat en una manufactura d'oli d'arròs destinat al consum humà. El producte motiu de la contaminació fou el Kaneclor 400. En analitzar l'oli uns anys més tard es trobà que contenia

PCBs, PCDFs i PCQs ⁴⁸ amb unes concentracions de 1.000 ppm, 5 ppm i superior a 0,002 ppb ⁴⁸ respectivament. Les concentracions elevades de les impureses fou un indicatiu que aquest oli primer s'havia escalfat ⁴⁸.

Els signes es podien diferenciar amb curt, mig i llarg termini d'aparició:

A curt termini es detectava una inflamació de les parpelles, un augment de la secreció de les glàndules Meibomian, pigmentació de les ungles i membranes mucoses, en alguns casos relacionat amb fatiga, nàusees, vòmit i augment de l'excreció urinària dels 17-cetoesteroides ⁵¹.

A mig termini es detectava una hiperqueratosi, enfosquiment de la pell, dilatació dels fol·licles capil·lars i erupcions acneiformes. Aquests símptomes es podien donar a tot el cos o, més freqüentment, al coll i la part superior del tòrax. També tenien edemes als braços i les cames, petites quantitats de transaminases i fosfatases alcalines al sèrum i la majoria de malalts presentaren problemes respiratoris semblants a la bronquitis crònica amb molèsties persistents durant anys. A alguns pacients se'ls trobà una bilirubina sèrica disminuïda respecte les normalitats i mantinguda durant uns 3 anys, i una correlació positiva amb els nivells sanguinis de PCBs i triglicèrids (4 cops per sobre la normalitat) ⁵¹. Un 60% de les dones observades presentaren canvis en la menstruació ⁵¹.

A llarg termini (10 anys més tard) es comprovà, en examinar 447 pacients, una disminució dels símptomes, baixaren els signes mucocutanis, però, en canvi, foren més evidents els signes respiratoris, neurològics, fatiga general, anorèxia, molèsties abdominals i mal de cap.

15 anys més tard pocs pacients mantenen el cloracne, en canvi es comencen a trobar dades sobre malalties de les vies respiratòries i sobre el càncer.

Al 1983 s'observaren 120 pacients, 41 d'ells presentaren neoplàsies malignes (8 càncers d'estómac, 11 càncers de fetge, 8 càncers de pulmó). Es detectà un augment de morts per càncer de fetge, pulmó, tràquea i bronquis en homes ⁵¹.

Nakansishi (1985) ⁵¹ per mitjà d'estudis clínics i experimentals al laboratori, trobà PCBs distribuïts a través del parènquima pulmonar i una gran quantitat a les expectoracions. Això es podria descriure com estadi primari. Les malalties respiratòries trobades als pacients de Yusho incloïen petites malalties de vies respiratòries relacionades amb infeccions víriques i bacterianes associades a components cel·lulars dels bronquiols (cèl·lules clara). Presentaren uns estadis de deficiència immunitària amb disminució d'immunoglobulina A i M als primers estadis de la malaltia, però que després retornaren a la normalitat, i supressió d'immunitat cel·lular ⁵¹.

3.6.3.2. Accident de Taiwan

Al 1978 a Taiwan es produí un segon accident molt semblant al del Japó, de resultes del qual es contaminà amb PCBs productes destinats al consum humà com l'oli d'arròs. En aquest cas es detectà la intoxicació entre la població estudiantil i el personal d'una escola. Més tard els treballadors d'una fàbrica començaren a presentar un brot semblant.

El producte contaminant també fou el Kaneclor 400 junt amb el Kaneclor 500. En analitzar-los es trobaren amb unes concentracions de 65 i 108 ppm respectivament

Es calcula que les persones es prengueren unes dosis entre 0,7 i 1,84 g de PCBs. Els primers pacients no aparegueren fins 3 o 4 mesos després de la ingestió.

En analitzar algunes de les mostres recollides ⁵¹ es trobaren unes concentracions de: 53 - 99 mg PCBs/Kg d'oli, 0,18 - 0,4 mg PCDFs/Kg d'oli i 25 - 53mg PCQs/Kg d'oli ⁴⁸.

En analitzar la sang dels pacients es determinà una variació de la concentració de PCBs entre 3 i 1.156 mg/L. El 44,3% dels pacients analitzats es trobaven entre 51 i 100 mg/L. Chen i els seus col·laboradors al 1985 ⁵¹ analitzaren la sang i els resultats obtinguts foren: $39,3 \pm 16,6$ mg PCBs/L, $0,076 \pm 0,083$ mg PCDFs/L i $8,6 \pm 4,8$ mg PCQ/L ⁵¹.

Els símptomes més corrents foren: erupcions acneiformes i accentuació fol·licular, pigmentació de la pell i ungles, inflamació de les parpelles, augment de les descàrregues oculars, mal de cap, nàusees, extremitats entumides i desordres sanguinis com la disminució del nombre d'eritròcits, de la concentració d'hemoglobina, de les immunoglobulines, de l'àcid γ -aminolebulínic i de les uroporfirines ⁵¹ i un augment del nombre de cèl·lules blanques, triglicèrids sèrics i la fosfatasa alcalina sèrica ⁵¹.

Al presentar un gran nombre de malalts, un quadre clínic semblant, se l'anomenà síndrome de Yu-Cheng. Al 1980 s'havien identificat 1.843 casos i durant els 2 anys següents augmentaren fins a 2.061.

Entre els anys 1979 i 1980 s'estudiaren les manifestacions oculars i determinaren que de tots els pacients estudiats un 80,5% presentaven un augment de la descàrrega ocular, un 60,4% inflamació de les parpelles, un 67,6% pigmentació de la conjuntiva i un 70,7% hipersecreció i inflamació cística de les glàndules Meibomian. Es trobà també la relació que els pacients que presentaven aquests dos últims símptomes tenien una concentració de 40 mg PCBs/L de sang.

Uns 2000 pacients pogueren ser controlats durant els 2 anys següents a l'accident. 35 d'aquests malalts presentaren manifestacions neurològiques tal com neuropatia simètrica distal, mal de cap i vertigen. En cap cas no es trobà una correlació entre símptomes neurològics i la concentració de PCBs en sang.

Al 1985 Wong ⁵¹ i els seus col·laboradors analitzaren homogenats placentaris de dones exposades durant 3 o 4 anys abans d'infantar. Trobaren augmentats els enzims monooxigenases i aril hidrocarbon hidroxilasa, el 7-etoxicumarin O-deetilasa, diol, quinona i metabòlits fenòlics del benzo(α)pyrene.

En comparar els dos accidents observaren la presència de 2,3,7,8-tetraclorodibenzofurans, 2,3,4,7,8-pentaclorodibenzofurans, 1,2,3,4,7,8-hexaclorodibenzofurans. El que fa sospitar que aquests compostos estiguin implicats en les 2 malalties ¹⁴⁸ o col·laborin al quadre clínic d'una forma important ¹⁴⁸⁻¹⁵¹.

3.6.3.3. Exposició laboral

La població exposada a PCBs per motius laborals són cada vegada menys a causa de la restricció en l'ús de PCBs.

Actualment trobem dos tipus de població exposada:

1. Els treballadors de condensadors i transformadors que contenen PCBs, personal que manipula maquinària amb PCBs com olis lubricants i de tall, la fabricació de certes pintures i la manipulació de deixalles industrials (abocadors i incineradors)
2. Les persones que treballen en llocs on hi ha condensadors i transformadors amb PCBs, els quals es poden alliberar al medi per culpa d'una fuga o un accident fortuït.

El 1r tipus de població pateix una exposició de llarga durada i dedosis petites dosis. Aquesta gent poden aconseguir unes concentracions superiors a les de la població general. Segons Smith ²⁵ els nivells són de 8 a 50 cops més alts, i depenen del tipus de barreja implicada, la durada de l'exposició, el temps transcorregut des del contacte i les característiques de l'individu.

La principal ruta d'entrada en aquesta gent la constitueix la via dèrmica. Alguns autors dugueren a terme el test de neteja de la pell dels treballadors ⁵¹. Les concentracions trobades variaven entre 2 i 2.800 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de pell mesurada. També es trobaren concentracions considerables de PCBs a les superfícies dels estris de mà de les factories ^{51, 52} i la ingesta a través de les partícules, la contaminació de les mans i posterior manipulació de cigarretes i aliments.

Els principals efectes descrits són de caràcter bioquímic, mal funcionament d'enzims o un augment de compostos sèrics, com l'activitat γ -glutamil transferasa (GGT), o en l'excreció de substàncies com l'àcid D-glucurònic i de porfíries. També es descriuen alguns símptomes físics com: vòmits, nàusees, cansament, disminució de la gana, de la libido i de la fertilitat, hipotiroidisme i, ocasionalment, s'han descrit casos d'icterícia aguda, cirrosi i atròfia hepàtica.

Al 2n tipus de població l'exposició es caracteritza per ser de curta durada i de concentracions elevades. Els efectes descrits són: neuropatia sensorial reversible, erupcions cutànies, pruija, sensació de cremor, suors, una lleugera pigmentació, hiperplàsia a les ungles i un empitjorament de l'acne vulgar ⁵¹.

Alguns dels estudis descrits a la bibliografia no troben correlació entre els símptomes presentats per les persones i els nivells de PCBs, malgrat que hi ha una possible relació, aquesta no és visible. També descriuen algunes incongruències com per exemple:

1. J. F. Aquavella ¹⁵² estudià l'evolució de treballadors d'una planta de fabricació de condensadors elèctrics. No trobaren una evidència de signes clínicament adversos. En canvi, en treballs anteriors havia observat una alteració bioquímica en alguns treballadors sense evidències que baixes exposicions a PCBs poguessin comportar un futur trastorn o mortalitat.
2. En una factoria japonesa s'observà una sèrie de símptomes semblants als dels afectats pel síndrome de Yusho: pigmentació dels dits i ungles, i erupcions acneiformes (cloracne) a la mandíbula, l'esquena i els malucs. Aquests efectes s'han trobat relacionats amb el contacte amb PCBs, quan desapareix aquest contacte també desapareixen els símptomes ⁵¹. Les anormalitats de la pell dels individus que treballaven a la factoria es trobaven en un 37% dels pacients però els típics canvis associats a PCBs foren menys prevalents. Fischebein i els seus col·laboradors ⁵¹ suggeriren que aquests símptomes fossin deguts a la presència d'altres compostos, com podrien ser les impureses PCDFs i/o PCDDs.
3. Es duqué a terme entre 120 treballadors un experiment per determinar els símptomes dominants en la intoxicació per PCBs. Es classificà el personal, segons el tipus d'exposició, en 3 grups: exposició directa, exposició indirecta i no exposats. No es trobaren diferències entre els nivells de triglicèrids, colesterol, lipoproteïnes d'alta densitat i glutàmic-oxalacètic-transpeptidasa sèrica (S-GOT). En canvi sí que mostraren correlacions significatives entre els nivells de PCBs en plasma i els nivells de triglicèrids ¹⁵³.
4. Fischbein i els seus col·laboradors al 1985 ⁵¹ intentaren correlacionar els símptomes oculars i els nivells de PCBs en plasma o sèrum. Estudiaren 246 treballadors procedents de 2 manufactures de condensadors, els valors trobats foren de 63 ppm al 1976 i 49 ppm al 1979 en el cas dels PCBs de baixa cloració, en canvi els d'alta cloració foren de 18 ppm al 1976 i de 17,5 ppm al 1979. Els efectes òculo-dèrmics mesurats foren d'un 9,4 i 13,3% respectivament. S'arribà a la conclusió que no es trobava una associació entre les anomalies òculo-dèrmiques (hipersecreció de les glàndules Meibomian, humitejament de la part superior de les parpelles i hiperpigmentació de la capa conjuntiva) i les concentracions dels PCBs ⁵¹.

5. Guo *et al.* (1987) mesuraren en treballadors els nivells de PCBs en sèrum i teixit adipós, arribaren a la conclusió que els efectes del colesterol sèric modificaven la concentració de PCBs en sèrum de grups exposats a PCBs d'alta cloració (Aroclor 1254 i Aroclor 1260), abans que aquells que contenien una baixa cloració (Aroclor 1242 i Aroclor 1221)⁵¹.
6. Estudis realitzats en treballadors exposats, a un grup control i a treballadors no exposats en anys anteriors, es detectà un increment significatiu dels nivells sèrics de l'activitat γ -GT, l'àcid D-glucurònic urinari i l'excreció de porfíries⁵¹.
7. Emmett¹⁵⁴ estudià un grup de treballadors exposats a PCBs de l'aire i superfícies (Aroclor 1260 i petites quantitats d'Aroclor 1242). Les variacions d'exposició a l'aire anaren des de 0,7 a 24,0 mg/m³ depenent de la tasca del treballador. L'oli i l'aire del transformador foren analitzats i es comprovà la presència tant de PCDFs com de PCBs. Les irritacions oculars i llagrimals foren més prevalents en el grup d'exposat, però els efectes foren suaus i/o passatgers (possible causa la presència de 1,1,1-tricloroetà o triclorobenzè). No es detectà cloracne i 2 persones exposades presentaren melanoma. Les diferències estadístiques no foren significatives. No es trobà tampoc una correlació entre el test de les funcions hepàtiques i la concentració de PCBs en sèrum o teixit adipós. En canvi hi hagué una correlació negativa entre els nivells de PCBs al teixit adipós i alguns compostos lipídics sèrics.
8. Bercovici (1983)⁵¹ examinà l'existència de relacions entre avortaments naturals i les exposicions a PCBs. A l'experiment s'observà que un 47% de les dones examinades tenien una concentració de PCBs semblant a la del control i un 53% el tenien més alt. Els autors però no tingueren en compte normalitats per altres variables. De totes formes els autors mantingueren una relació entre els avortaments i una exposició important, recent o passada, als PCBs.

Els diferents resultats trobats en relació a la bibliografia es poden atribuir a: la determinació dels nivells molt baixos en tots els paràmetres i la diferent composició de les barreges.

Al relacionar els resultats obtinguts dels estudis sobre el síndrome de Yusho amb els de treballadors americans s'observà: que els treballadors d'instal·lacions elèctriques americanes no presentaven els símptomes de Yusho tot i tenir unes concentracions de PCBs semblants. Als anys 70 es començà a indagar sobre la possibilitat que la malaltia de Yusho fos causada més per les impureses contingudes als PCBs, com els TCDFs (tetraclorodibenzofurans) que tenen una estructura més semblant a la dioxina i que els malalts de Yusho i Yu-Cheng presentaven a unes concentracions més altes a les dels treballadors de fàbriques. Estudis realitzats al 1984¹⁴⁹⁻¹⁵¹ corroboraren la hipòtesi que alguns dels símptomes de la malaltia de Yusho eren causats per la presència de PCDFs (policlorodibenzofurans).

Actualment es considera com a responsables de les malalties de Yuso i Yu-Cheg la presència a l'oli tant de PCBs com de PCDFs ^{99, 148, 155}.

3.6.4. EFECTES EN HUMANS

Alguns dels efectes atribuïts a PCBs:

1. Afeccions dèrmiques: cloracne, borradura a la pell, pruija dels ulls i la pell.
2. El fetge es considerat un dels òrgans importants en la intoxicació. Exposicions agudes provoquen alteracions en l'activitat enzimàtica d'aquest òrgan. Alguns estudis han detectat un augment de l'activitat de: alanina aminotransferasa sèrica (S-ALAT), aspartat aminotransferasa sèrica (S-ASAT), γ -glutamil transpeptidasa sèrica (S- γ -GT) i glutamil oxalat transpeptidasa sèrica (S-GOT). També s'han detectat alguns casos de disminució de colesterol (HDL) i augment de triglicèrits associats a una disfunció hepàtica.
3. Disminució de les defenses als pacients del Japó i Taiwan, alguns treballadors d'empreses relacionades amb PCBs presentaren una major incidència d'infeccions trivials. Les alteracions més importants detectades incloïen: disminució de limfòcits T i de la fracció T-auxiliars/T-supressors, variació en la resposta dels limfòcits a fitohemaglutinina A, estimulació de la tuberculina i introducció de mitògens. A nivell bioquímic s'observaren disminucions en els nivells d'immunoglobulines M i A, però no de G i una falta de resposta als antígens.
4. Predisposició a la bronquitis crònica ^{25, 51}.
5. Exposicions de llarga durada comporten efectes neurotòxics i efectes inespecífics fisiològics o psicossomàtics. Per exemple: mal de cap, nerviosisme, fatiga i impotència ^{25, 51, 92, 151, 156}. En el cas d'una contaminació aguda puntual s'ha descrit una neuropatia sensorial transitòria ^{92, 157}.
6. Alteracions en la reproducció, com la disminució del recompte d'espermatozous del semen. Concentracions elevades de compostos organoclorats a les zones de recepció dels espermatozous s'han associat a efectes lesius sobre els mateixos: alteracions de la integritat de la membrana plasmàtica, inestabilitat de les membranes dels lisosomes i inhibició de la motilitat dels espermatozous. En les dones provoquen l'efecte de disminuir el temps de gestació i un augment dels avortaments espontanis.
7. Un augment de la tensió arterial. Estudis realitzats a Albània i Canadà correlacionaren la concentració de PCBs en plasma i un augment de la pressió sanguínia (no corroborat).

8. Augment de les lipoproteïnes plasmàtiques que permeten l'augment del transport de compostos liposolubles. Es detecta per un augment dels lípids sèrics.
9. Els nadons presenten una disminució en el pes entre altres efectes. Al conjunt de símptomes presentats pels nadons se'ls coneix com Síndrome Fetal dels PCBs, el qual es comentarà posteriorment
10. Augment de la freqüència d'alguns tumors. Diferents estudis han relacionat l'exposició laboral a PCBs amb l'aparició de càncers (melanomes malignes, tumors rectals, de pàncrees, hepàtics, vies biliars i sarcomes de teixits tous)^{78, 158-160}.
11. Afeccions a la gorja.
12. Desordres gastrointestinals

Malgrat que tots els efectes descrits només s'associen a gent que, per algun motiu especial, ha estat en contacte amb concentracions importants de PCBs, no tots els afectats o intoxicats han presentat la mateixa intensitat. Algunes de les possibles explicacions d'aquesta diversitat són:

1. A mesura que augmenten els coneixements dels mecanismes d'acció es tendeix més a associar uns efectes a la presència d'uns PCBs concrets. És el cas dels congèneres sense clors en posició *orto*, la seva presència afavoriria l'aparició d'un quadre clínic relacionat amb el receptor Ah citosòlic. En canvi la presència dels compostos di i mono-*orto* explicarien millor els efectes sobre el sistema nerviós¹³².
2. La presència d'altres productes ja com a impureses de les barreges (PCQs, PCDFs i PCDDs) o com a contaminants ambientals (metalls, hexaclorobenzè, DDT, DDE, lindane, ...) poden interferir en els efectes tant accentuant-los com disminuint-los. Alguns dels símptomes es dubta que siguin causats pels PCBs, és el cas de les afeccions dèrmiques. Cada vegada es tendeix més a considerar com a principals responsables als PCDFs i PCQs.
3. Per poder determinar la base dosi-resposta als PCBs es necessari poder determinar el grau d'exposició d'una forma correcta. La concentració en sang en aquests moments és del que es tenen més dades i el que es relaciona amb el medi ambient. Però fins ara la sang dels treballadors exposats contínuament contenia més cloració que no pas la de les persones que han estat en contacte amb una sola exposició ambiental.
4. Les anàlisis s'han realitzat amb diferents metodologies i comparar dades pot prestar-se a errors.

5. Diferent sensibilitat segons el sexe: Fischbein i els seus col·laboradors al 1979 ⁵¹ investigaren la simptomatologia per sexes i trobaren que el 45% dels homes i el 55% de les dones tingueren uns signes comparables als trobats a la malaltia de Yusho. Observaren també una correlació significativa entre nivells plasmàtics de PCBs i els nivells de S-GOT, malgrat que els canvis detectats a la majoria dels fetges comprovats no eren dominants.
6. Per últim s'ha de tenir en compte el caràcter de cada individu i la sensibilitat personal en front del tòxic.

3.6.4.1. Efectes en nadons

La població infantil general no presenta evidències d'intoxicació per PCBs. En canvi els nens exposats a concentracions elevades, tant a nivell de l'úter com a nivell de postpart, presenten una simptomatologia acusada.

Estudiant els nens nascuts després de l'accident del Japó i Taiwan es descriu el que s'anomena Síndrome Fetal dels PCBs (FPS) o " Cola-colored babies" ^{161, 162}. Es caracteritza per:

- afeccions neuroectodèrmiques
- conjuntivitis, alteracions al cabell
- hiperpigmentació de la pell i les genives
- hipoplàsia d'ungles
- dentició al néixer
- acne
- elevada incidència en la disminució del pes i la grandària per l'edat gestacional
- disminució del perímetre cranial
- calcificacions cranials parietals i occipitals
- retràs psicomotor
- reflexes anòmals
- retràs en el desenvolupament i en l'adquisició de capacitats intel·lectuals.

Sis o set anys més tard persistien alguns dels efectes, com el retard intel·lectual ^{163, 164}. Lan i col·laboradors al 1990 ¹⁶⁵ consideraren que, com a mínim, es necessitarien entre 8 i 10 anys per disminuir els nivells de PCBs acumulats i reflectir-se en les manifestacions tòxiques.

Aquests nadons també presentaren una elevada incidència de bronquitis i alteracions en l'aparell respiratori ¹⁶⁴.

Nens procedents de la zona dels Grans Llacs d'USA presentaren uns efectes semblants als nadons del Japó i Taiwan: menys grandària per l'edat gestacional, menys perímetre cranial, anomalies en els reflexes, atonia, hiperreflèxia, immaduresa del sistema nerviós autònom i una elevada incidència de malalties infeccioses durant el 1r any de vida ^{102, 119, 166}. Sobretot era evident en nadons de mares amb uns nivells d'entre 7 i 9,1 ppb de PCBs en sèrum.

La intoxicació d'aquests infants provenia de la llet materna. L'elevat consum de peix contaminat per part de la mare durant i després de l'embaràs repercutia en el contingut d'organoclorats a la llet.

Es detectaren unes variacions en l'afectació segons si l'exposició era prenatal o postnatal. En el primer cas s'associava a una disminució en la capacitat d'aprenentatge, desenvolupament de la memòria visual i en l'escala verbal. En el 2n cas l'afectació es donava a nivell de la funció motora ^{103, 167}.

El consum de PCBs amb clors en posició *orto* s'associa a una manca en les funcions cognitives ^{168, 169}.

També es responsabilitza als PCBs de la malaltia hemolítica tardana del recent nascut, a través de les alteracions enzimàtiques que afectarien al metabolisme de la vitamina K ^{133, 170}, malgrat no es pugui descartar la presència d'altres substàncies involucrades o responsables. En una situació semblant estaria el síndrome de la mort sobtada del recent nascut, es creu que existeix una relació però no s'ha trobat una associació ¹⁷¹.